Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler

Anschrift: Sereetzer Tannen 60
23611 Sereetz

Telefon: 0451-3846965

E-Mail: info@statsol.de

Web: www.statsol.de

Benutzerhandbuch

Randomization In Treatment Arms

Ein Randomisierungsprogramm für klinische Studien

Microsoft® Windows® 98 / 2000 / XP

BENUTZERHANDBUCH

PRODUKT:	Randomization In Treatment Arms (RITA)
AUTOR:	Friedrich Pahlke
VERSION:	1.0
DATUM:	29. September 2006
COPYRIGHT:	© 2004 – 2006 Prof. Dr. Andreas Ziegler & Dr. Inke R. König

KONTAKT:

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler

Anschrift: Sereetzer Tannen 60
23611 Sereetz

Telefon: 0451-3846965

E-Mail: info@statsol.de

Web: www.statsol.de

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **5**

2 Bedienung **9**
2.1 Allgemeine Programmbeschreibung 9
2.1.1 RITA-Hilfe 11
2.1.2 Parametereingabe 11
2.2 Durchführung einer Randomisierung 14
2.3 Durchführung von Simulationen 22
2.4 Ergebnisse überprüfen 27
2.5 Anleitung zur verteilten Randomisierung im Netzwerk 30
2.6 Anleitung zur Randomisierung mit bestmöglichem Schutz gegen Vorhersage zukünftiger Randomisierungsergebnisse 33

3 Theoretische Grundlagen **35**
3.1 Randomisierte kontrollierte klinische Studien 35
3.1.1 Studienplan 38
3.1.2 Auswertung klinischer Studien 39
Interpretation und Veröffentlichung 39
3.2 Randomisierungsverfahren 43
3.2.1 Gütekriterien für Randomisierungsverfahren 43
Unvorhersagbarkeit 44
Balanceverhalten 44
Ermöglichung unterschiedlicher Therapiegruppenumfänge 45
Berücksichtigung prognostischer Faktoren 46
Handhabung 47
Auswertungsmöglichkeiten 47
3.2.2 Eine Auswahl von Randomisierungsverfahren 48
Vollständige Randomisierung 48
Biased Coin Design BCD(p) von Efron (1971) 49
Urnenmodell UD(w, α, β) von Wei (1978) 50
Permutierte Blockrandomisierung PBR(B) - ohne Strata . 51

Permutierte Blockrandomisierung innerhalb von Strata . 52
Minimierung von Taves (1974) und Pocock und Simon (1975) 53
Self Adjusting Design von Nordle und Brantmark (1977) 56
3.2.3 Vergleich der Randomisierungsverfahren 58
3.2.4 Konsequenzen für die Auswertung 60
Vollständig randomisierte Versuchspläne 60
Randomisierte vollständige Blockpläne 61
2^k-Versuchspläne 62
3.3 Zufallszahlengenerator 64

Abbildungsverzeichnis **67**

Tabellenverzeichnis **69**

Literaturverzeichnis **71**

A Die beiliegende CD **75**

B Standard Operating Procedures **77**

C Versions-History **91**

1 Einleitung

In der medizinischen Forschung werden wissenschaftliche Erkenntnisse häufig durch Analyse und Bewertung numerischer Daten gewonnen. Dabei wird der Prozeß der Planung und Durchführung eines Experiments und die Ausbeziehungsweise Bewertung der durch das Experiment gewonnenen Daten mit statistischen Methoden als *Studie* bezeichnet [LMZB02].
Man unterscheidet dabei eine Reihe unterschiedlicher Studientypen, die abhängig vom Ziel der Untersuchung in Frage kommen. Bei der Wahl des Studientyps müssen beispielsweise

- Aussagekraft,
- praktische Durchführbarkeit,
- finanzielle Ressourcen und
- ethische Gesichtspunkte

berücksichtigt werden [BEN01]. Häufig haben wissenschaftliche Untersuchungen in der Medizin das Ziel, den Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie zu erbringen. Bei der Auswahl eines dafür geeigneten Studientyps, haben sich als Maßstab für die Güte der Evidenz sogenannte Evidenzlevel[1] durchgesetzt. Dabei handelt es sich um eine Hierarchie von Studiendesigns (siehe Abbildung 1.1).

Für die Bewertung der Evidenz einer Therapiestudie wird in der evidenzbasierten Medizin[2] häufig auf die Evidenzskala des Center for Evidence-based Medicine in Oxford zurückgegriffen (siehe Tabelle 1.1). Diese Evidenz-

[1] Die „levels of evidence“, also die Evidenz-Stärke, soll Aufschluß darüber geben, wie gut die Fragestellung durch die Forschung beziehungsweise der in die Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien beantwortet werden können.

[2] Die evidenzbasierte Medizin (engl. evidence-based medicine, EBM) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen wissenschaftlichen Beweise (*evidence*) für Entscheidungen in der Versorgung individueller Patienten [SRBR96].

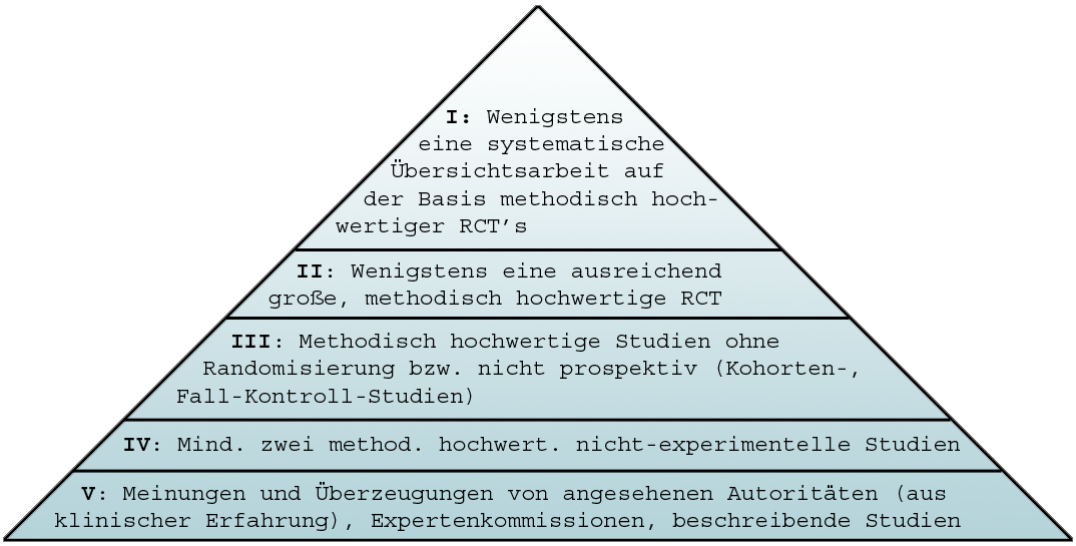

I: Wenigstens eine systematische Übersichtsarbeit auf der Basis methodisch hochwertiger RCT's
II: Wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT
III: Methodisch hochwertige Studien ohne Randomisierung bzw. nicht prospektiv (Kohorten-, Fall-Kontroll-Studien)
IV: Mind. zwei method. hochwert. nicht-experimentelle Studien
V: Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung), Expertenkommissionen, beschreibende Studien

Abbildung 1.1: Beispiel für eine Hierarchie der Evidenz [PA99]

Hierarchie wird seit Ende 1998 entwickelt und beachtet alle wichtigen Aspekte für die Bewertung der Studienqualität.

1a	systematischer Review von RCTs (Homogenität)
1b	einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	„alle oder keiner“
2a	systematischer Review von Kohortenstudien (Homogenität)
2b	einzelne Kohortenstudie (oder RCT geringer Qualität)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	systematischer Review von Fall-Kontroll Studien (mit Homogenität)
3b	einzelne Fall-Kontroll Studie
4	Fallbeschreibung (oder Kohorten- oder Fall-Kontrollstudie von geringer Qualität)
5	Expertenmeinung ohne kritische Bewertung

Tabelle 1.1: Evidenzlevel für Therapiestudien [LEV98]

Bei Betrachtung von Abbildung 1.1 und Tabelle 1.1 wird deutlich: Systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten klinischen Studien stellen für den Evidenzlevel den Goldstandard dar. Und: Der bestmögliche Studientyp, also der Goldstandard bei der Wahl eines Studiendesigns, ist die randomisierte kontrollierte klinische Studie.
Seit 1949 wird sie in der klinischen Forschung eingesetzt [LEH04]. Wesentliches Qualitätsmerkmal dieses Studientyps ist die Randomisierung, also die zufällige Zuteilung der Patienten auf die untersuchten Behandlungsgruppen.

Die Zuteilung erfolgt mit einem Zufallsmechanismus, der nicht unter einem äußeren Einfluß beispielsweise durch den Arzt oder Patienten stehen darf [LMZB02]. Dies ist die einzige Methode, Effekte von Störgrößen auszuschalten, die unbekannt sind oder nicht durch Blockbildung beziehungsweise Stratifizierung[3] eliminiert werden können. Daher werden zum Beispiel in den Übersichtsarbeiten (sytematic reviews) der Cochrane Collaboration[4] nur kontrollierte Studien mit randomisierter Zuteilung berücksichtigt. In der Guideline ICH E6 wird Randomisierung als die wichtigste Designtechnik zur Reduktion von Verzerrungen hervorgehoben [CPM96].

In der Praxis wird die Randomisierung bei einer klinischen Studie üblicherweise durch die Anwendung von Computerprogrammen unterstützt. Dies verringert zum einen bei einer großen Studie erheblich den Aufwand und macht den Randomisierungsvorgang leichter nachvollziehbar. Zum anderen wurden komplexe Randomisierungstechniken vorgeschlagen, die ohne adäquate Software nicht praxistauglich wären [PKZ04].

Für die computergestützte Randomisierung stehen aber kaum spezialisierte Programme zur Verfügung[5]. Aus diesem Grunde wurde RITA (Randomization In Treatment Arms) entwickelt (siehe [PKZ04]). Diese Software ermöglicht die komfortable Durchführung des Randomisierungsprozesses im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie und stellt dabei sowohl seit Jahren bewährte als auch neuere noch nicht so häufig eingesetzte Randomisierungsverfahren zur Verfügung. Eine erste Einführung in das Thema findet sich in [PKZ04]. Es wird dort insbesondere untersucht, welche Randomisierungsverfahren in das Programm mitaufgenommen werden sollten.

Dieses Handbuch beschreibt die weiterentwickelte Version von RITA. Für diese Version wurden neue Randomisierungsverfahren implementiert und die bereits vorhandenen Verfahren für den Praxiseinsatz optimiert. Ferner wurde die Benutzerfreundlichkeit von RITA durch eine Umgestaltung der graphischen Benutzeroberfläche deutlich verbessert.

[3] Siehe Abschnitt 3.2.1

[4] Die Cochrane Collaboration ist eine internationale Organisationmit dem Ziel, Mediziner mit Übersichtsartikeln oder Reviews dabei zu unterstützen, sich auf dem aktuellen Wissensstand zu halten (www.cochrane.de)

[5] Eine Übersicht findet sich beispielsweise unter http://www.sghms.ac.uk/depts/phs/guide/randser.htm

2 Bedienung

In diesem Kapitel soll eine Einführung in die Bedienung von RITA gegeben werden. Dazu wird zunächst das Programm allgemein beschrieben, einschließlich seiner Menu-Struktur und grundlegender Bedienungshinweise. Im Folgeabschnitt 2.2 soll die Durchführung einer Randomisierung Schritt für Schritt anhand eines Beispiels beschrieben werden. In Abschnitt 2.3 wird die Durchführung von Simulationen erläutert. Im letzten Abschnitt 2.4 soll gezeigt werden, wie man mit RITA die Randomisierungsergebnisse auf Korrektheit überprüfen kann.

2.1 Allgemeine Programmbeschreibung

In diesem Abschnitt soll der grundlegende Umgang mit RITA erläutert werden. Zu diesem Zweck wird zunächst die Menu-Struktur von RITA beschrieben. Dadurch soll zum einen das Zurechtfinden im Menu erleichert werden, zum anderen sollen die Basisfuntionalitäten von RITA dadurch nocheinmal deutlich gemacht werden.

Unter dem oberen Rand des RITA-Hauptfensters befindet sich die Hauptmenu-Leiste mit den Menu-Einträgen *Datei*, *Extras*, *Ansicht* und *Hilfe*. Beim Klick mit der Maus auf einen der Menu-Einträge öffnen sich Untermenus. Die wichtigsten Basisfunktionalitäten von RITA befinden sich im *Datei*-Untermenu. So ist über dieses Menu beispielsweise das *Neu anlegen*, *Öffnen* und *Drucken* einer Studie möglich (siehe Abbildung 2.1). Desweiteren gelangt man über dieses Menu zu den optionalen Einstellungen (Optionen), die beispielsweise die Möglichkeiten bieten, den Standard-Speicherordner festzulegen und die automatische Anmeldung eines bestimmten Benutzers beim Start von RITA zu aktivieren.
Über das Untermenu *Extras* gelangt man zu den Mehrbenutzer-Einstellungen, die es einem zum Beispiel erlauben, neue Benutzer anzulegen oder bestehende Benutzer zu verwalten (dazu gehört beispielsweise das Ändern von Benutzerrechten). Außerdem kann man hier zur aktuellen Studie eine Prüfdatei anzei-

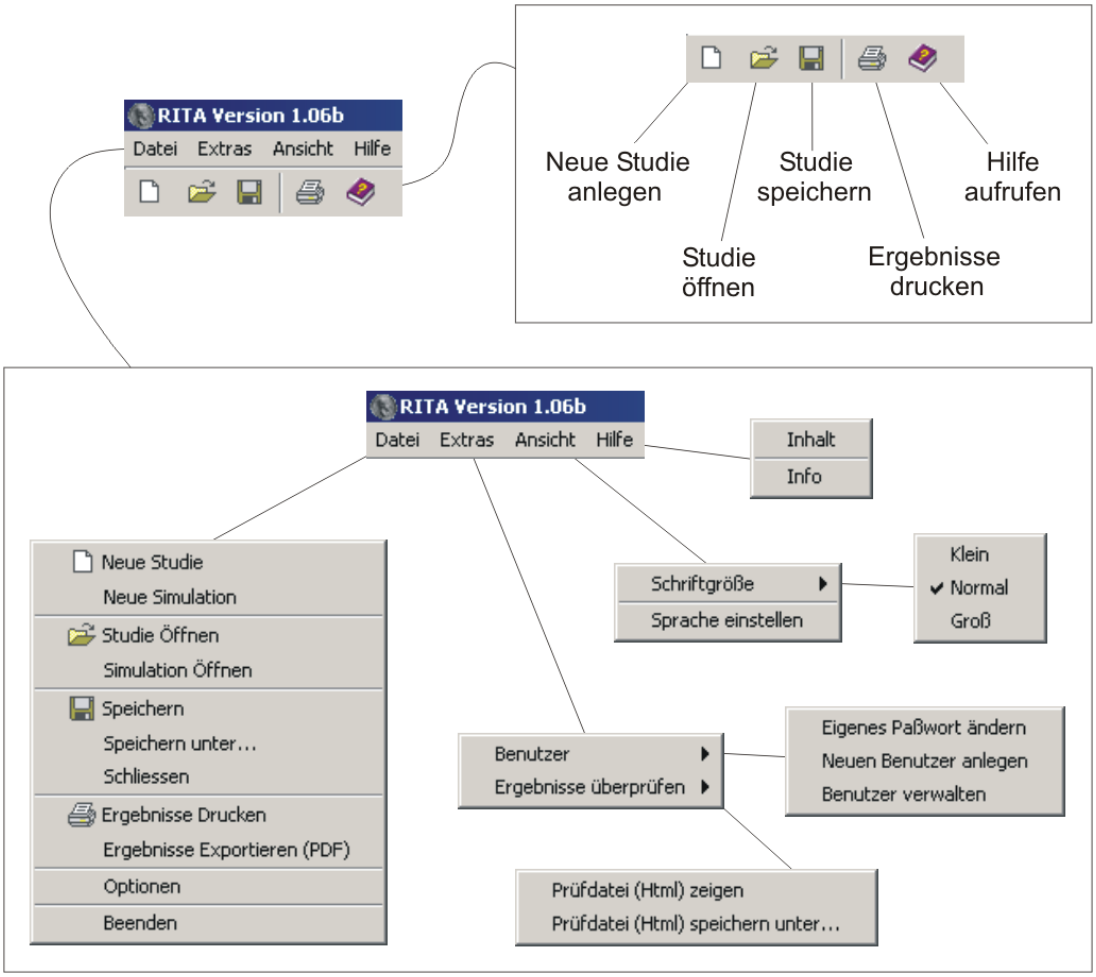


Abbildung 2.1: Menu-Struktur von RITA

gen lassen beziehungsweise speichern. Dazu soll aber in Abschnitt 2.4 eine genauere Beschreibung folgen.
Im Untermenu *Ansicht* hat man die Möglichkeit, die Schriftgröße zu verändern. Dies wirkt sich auf nahezu alle angezeigten Schriftzüge in RITA aus, allerdings erst nach einem Neustart von RITA. Desweiteren kann man dort nachträglich die Sprache ändern. Dies wirkt sich ebenfalls erst nach einem Neustart aus.
Über das Untermenu *Hilfe* gelangt man zur RITA-Hilfe. Das Benutzen des in RITA integrierten Hilfe-Dokuments soll in Abschnitt 2.1.1 näher beschrieben werden.

Unter der Menu-Leiste besitzt RITA eine Schnellstartleiste. Über diese kann ohne Umwege direkt auf die wichtigsten Funktionen zugegriffen werden (siehe Abbildung 2.1).

2.1.1 RITA-Hilfe

In RITA hat der Benutzer zu jedem Zeitpunkt zwei verschiedene Möglichkeiten, Hilfe aufzurufen:

1. Aufruf der allgemeinen Hilfe über die Menu-Leiste (wie oben beschrieben)

2. Aufruf themenorientierter Hilfe durch das Anklicken bestimmter Punkte mit der Maus

Die zweite Möglichkeit ist sicherlich die für den Praxiseinsatz von RITA interessantere. Sie soll deshalb hier etwas genauer beschreiben werden:
Immer dann, wenn der Benutzer den Mauszeiger über Schaltflächen, Schriftzüge oder ähnliches führt, erscheint oben rechts im Fenster das

-Symbol (siehe kleine rote Ellipse in Abbildung 2.2), sofern zu dem Thema Hilfe aufgerufen werden kann. Wenn der Benutzer dann die rechte Maustaste drückt, erscheint ein kleines Popup-Menu mit dem Eintrag *Hilfe*. Beim Anklicken des *Hilfe*-Schriftzugs öffnet sich an dieser Position ein Fenster, in dem dann spezielle Hilfe zu diesem Thema erscheint. Sofern vorhanden werden dort zusätzlich Querverweise zu verwandten Themen und Quellenangaben sowie Beispiele angezeigt (siehe große rote Ellipse in Abbildung 2.2).

2.1.2 Parametereingabe

RITA besitzt zwei spezielle Arten der Parametereingabe, die an dieser Stelle erläutert werden sollen.

1. *Eingabe multipler Parameter*
   Häufig ist es erforderlich, daß die Möglichkeit gegeben ist, wahlweise einen oder mehrere Parameter in einem Eingabefeld einzugeben. Beispielsweise soll bei Blockverfahren entweder eine feste Blocklänge eingegeben werden können oder variable Blocklängen, also mehrere verschiedene Blocklängen. Oder es soll ein einziger p-Wert eingegeben werden können und alternativ beliebig viele. In RITA wurde dieses Problem so gelöst, daß mehrere Parameter gegebenfalls in einem Eingabefeld durch ein Semikolon voneinander getrennt eingegeben werden können (siehe Abbildung 2.3).

2. *Eingabe als Gleitpunktzahl oder als Quotient*

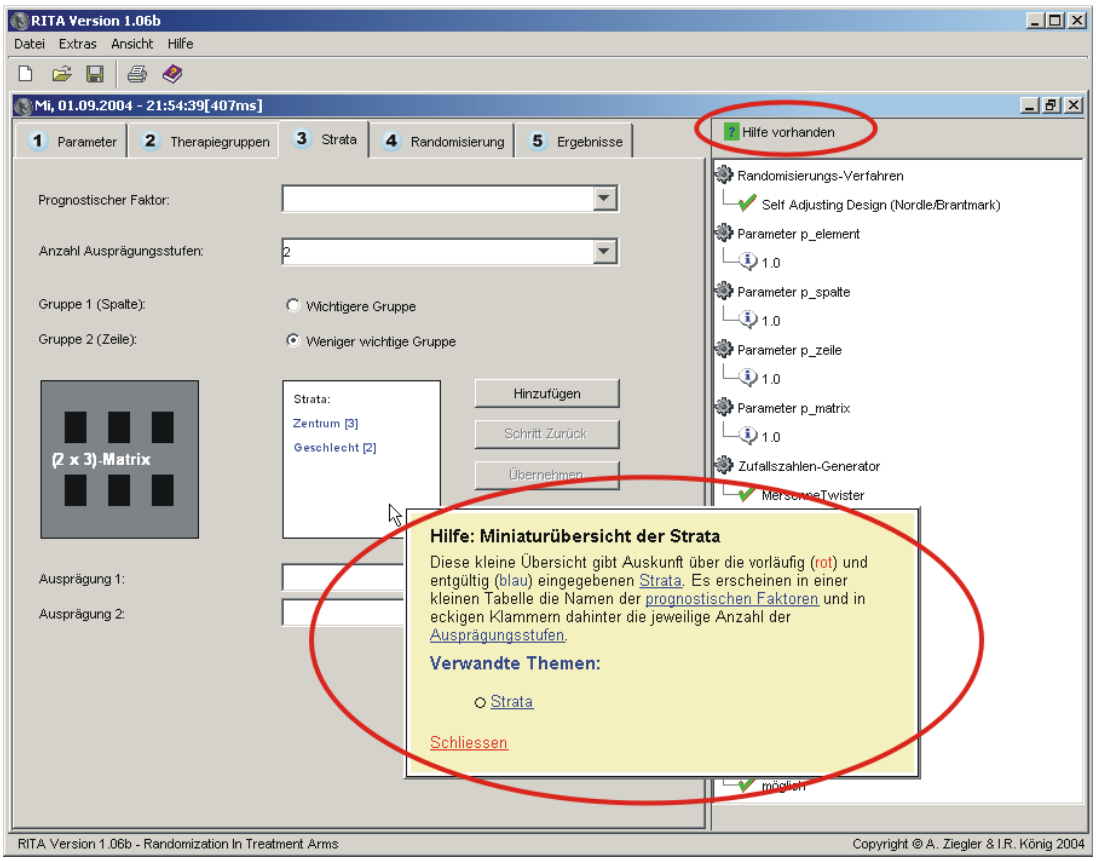


Abbildung 2.2: Screenshot von RITA: Beispiel themenorientierte Hilfe

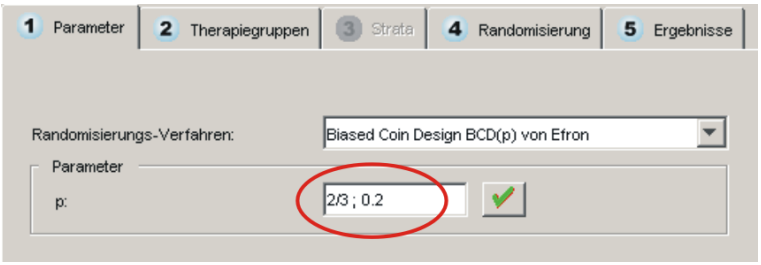


Abbildung 2.3: Screenshot von RITA: Beispiel Parametereingabe

Für alle p-Werte gilt: $0 \leq p \leq 1 \ \wedge \ p \in R$. Neben der Eingabe der p-Werte als Gleitpunktzahl besteht in RITA die Möglichkeit, die p-Werte als Quotient (Bruch) einzugeben. Dividend und Divisor werden dafür einfach durch den schrägen Bruchstrich getrennt eingegeben. Bei multiplen Parametern dürfen diese unterschiedlichen Eingabeformen sogar kombiniert werden (siehe Abbildung 2.3). Die Eingabe als Quotient ist auch bei der Eingabe der Verhältnisse für unterschiedliche Therapiegruppenumfänge sehr praktisch. Zum Beispiel muß für ein angestrebtes Verhältnis von 2:1 nicht *0.6666666666* und *0.3333333334* eingegeben werden, um eine akzeptable Genauigkeit zu erreichen, sondern lediglich *2/3* und *1/3*.

2.2 Durchführung einer Randomisierung

In diesm Abschnitt soll anhand eines Beispiels die Durchführung einer Randomisierung erläutert werden. Die Beschreibung orientiert sich dabei an der 5-Schritt-Bedienung von RITA, so daß die einzelnen Schritte leicht nachvollzogen werden können.
Jeder neue Randomisierungsvorgang beginnt mit dem Anlegen einer neuen Studie. Dazu genügt ein Klick auf den „*Neue Studie anlegen*“-Button in der Schnellstartleiste. Ausgangspunkt ist dann das in Abbildung 2.4 gezeigte Studienfenster, in dem noch keinerlei Einstellungen vorgenommen wurden (dies ist zum Beispiel im Statusbaum auf der rechten Seite an den -Symbolen ersichtlich). Der gesamte Randomisierungsprozeß ist in fünf Schritte gegliedert. Dabei dienen die ersten drei Schritte der Aufnahme aller für die Randomisierung notwendigen Daten beziehungsweise der Konfiguration (siehe Abbildungen 2.5 - 2.7). Im vierten Schritt werden die einzelnen Patienten randomisiert (siehe Abbildung 2.8). Im fünften und letzten Schritt können die Ergebnisse betrachtet und weiterverarbeitet (beispielsweise gedruckt) werden (siehe Abbildung 2.9).

Ausgangspunkt (Beispielrandomisierung mit RITA)

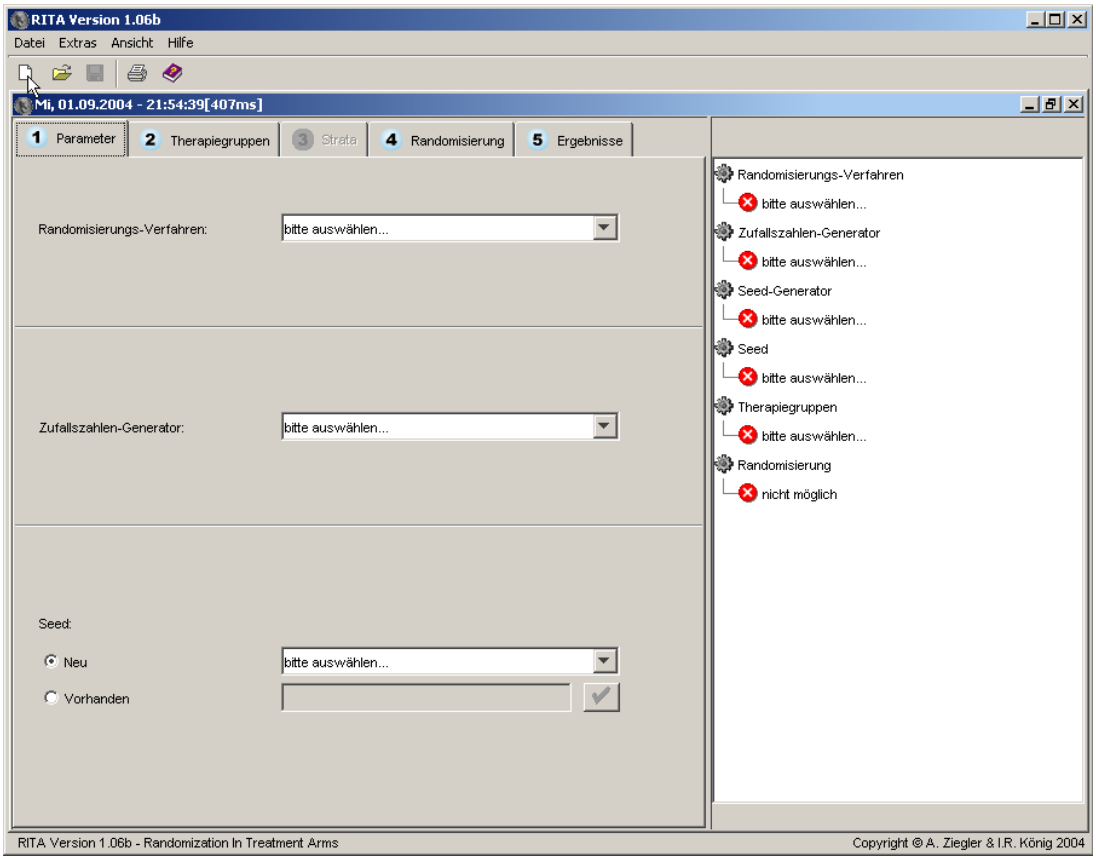


Abbildung 2.4: Ausgangspunkt einer Beispielrandomisierung

Schritt 1 (Beispielrandomisierung mit RITA)

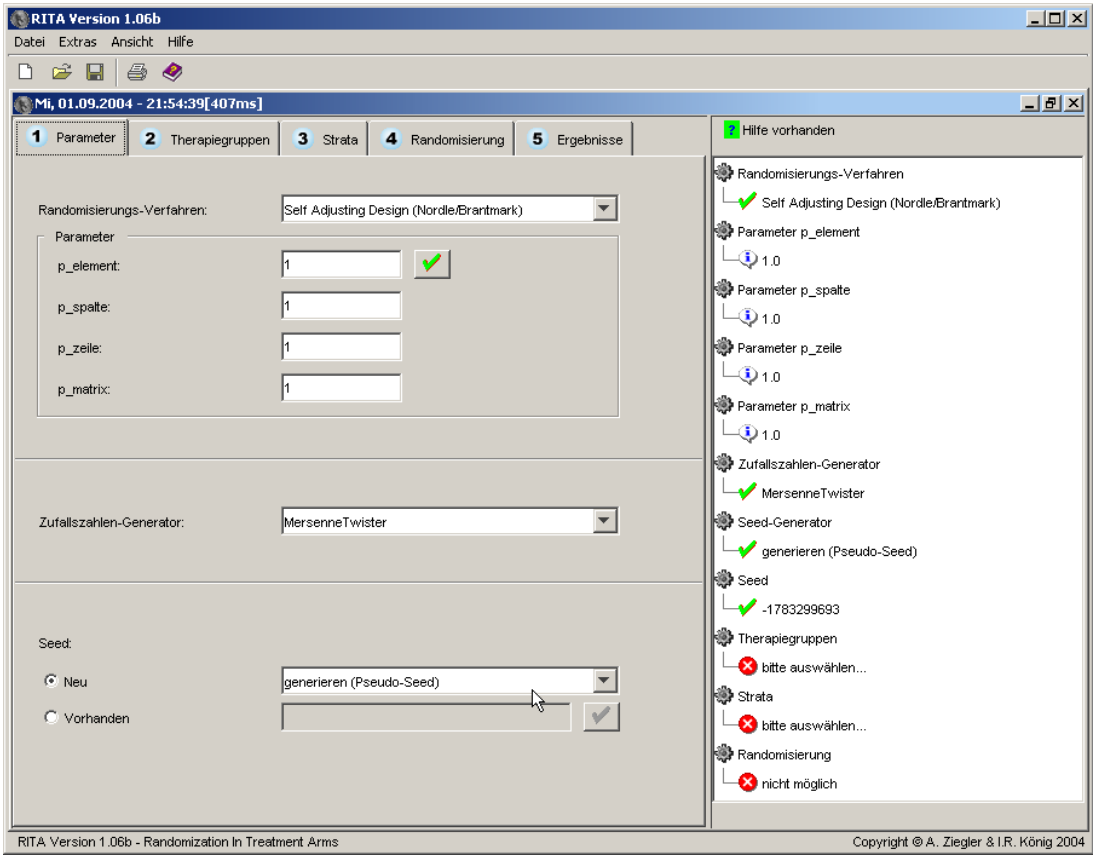


Abbildung 2.5: Schritt ① einer Beispielrandomisierung

In Schritt ① ist zunächst das Randomisierungsverfahren auszuwählen. Im vorliegenden Beispiel wurde das Self Adjusting Design von Nordle und Brantmark ausgewählt. Danach sind gegebenenfalls die Parameter des Randomisierungsverfahrens einzugeben (im Beispiel: $p_{element} = p_{spalte} = p_{zeile} = p_{matrix} = 1$). Anschließend sind der Zufallzahlengenerator und der Seedgenerator auszuwählen (im Beispiel: *Mersenne Twister* und *generieren (Pseudo-Seed)*). Alle akzeptierten Eingaben werden rechts im Statusbaum durch das ✔ -Symbol bestätigt.

Schritt (Beispielrandomisierung mit RITA)

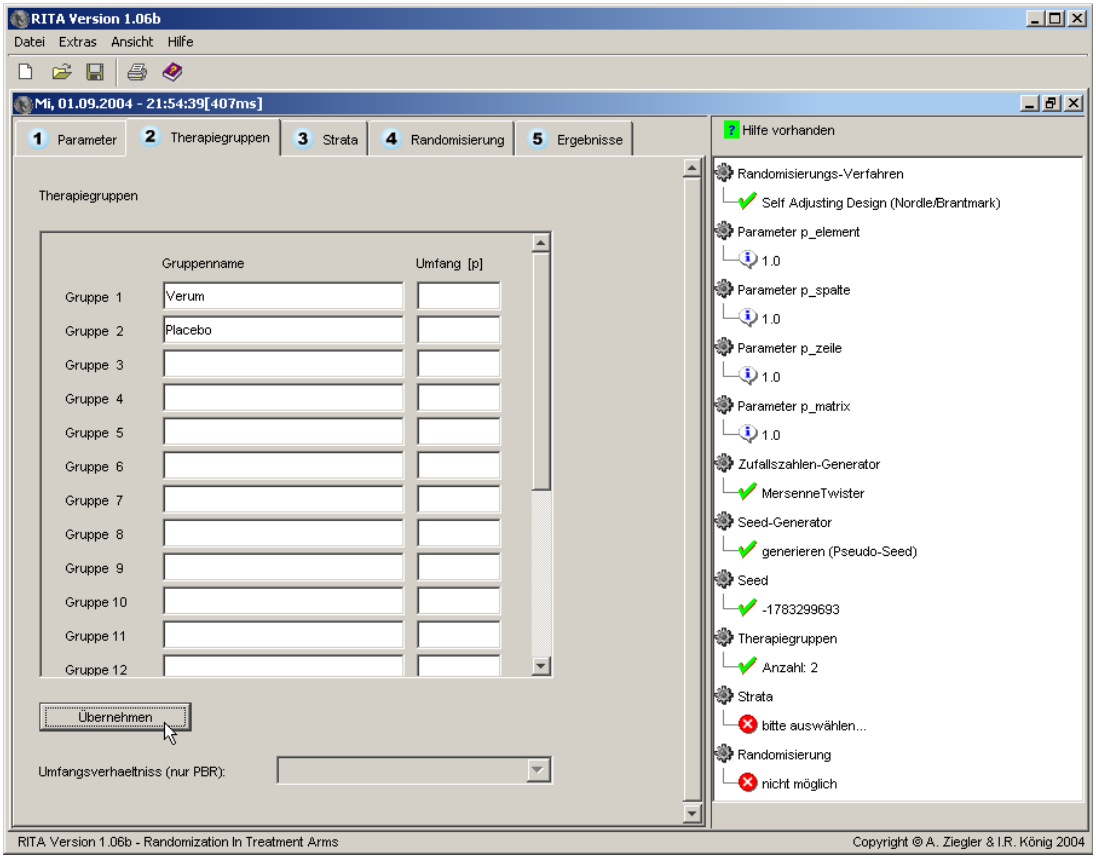


Abbildung 2.6: Schritt ② einer Beispielrandomisierung

In Schritt ② sind die Namen für die Therapiegruppen zu vergeben. Im vorliegenden Beispiel gibt es zwei Therapiegruppen, die die Namen *Verum* und *Placebo* tragen. Falls unterschiedlich große Therapiegruppenumfänge angestrebt werden, ist hier das gewünschte Verhältnis einzugeben. Im obigen Beispiel wurden die entsprechenden Felder frei gelassen. Daher wird intern das Verhältnis 1:1 verwendet.

Schritt 3 (Beispielrandomisierung mit RITA)

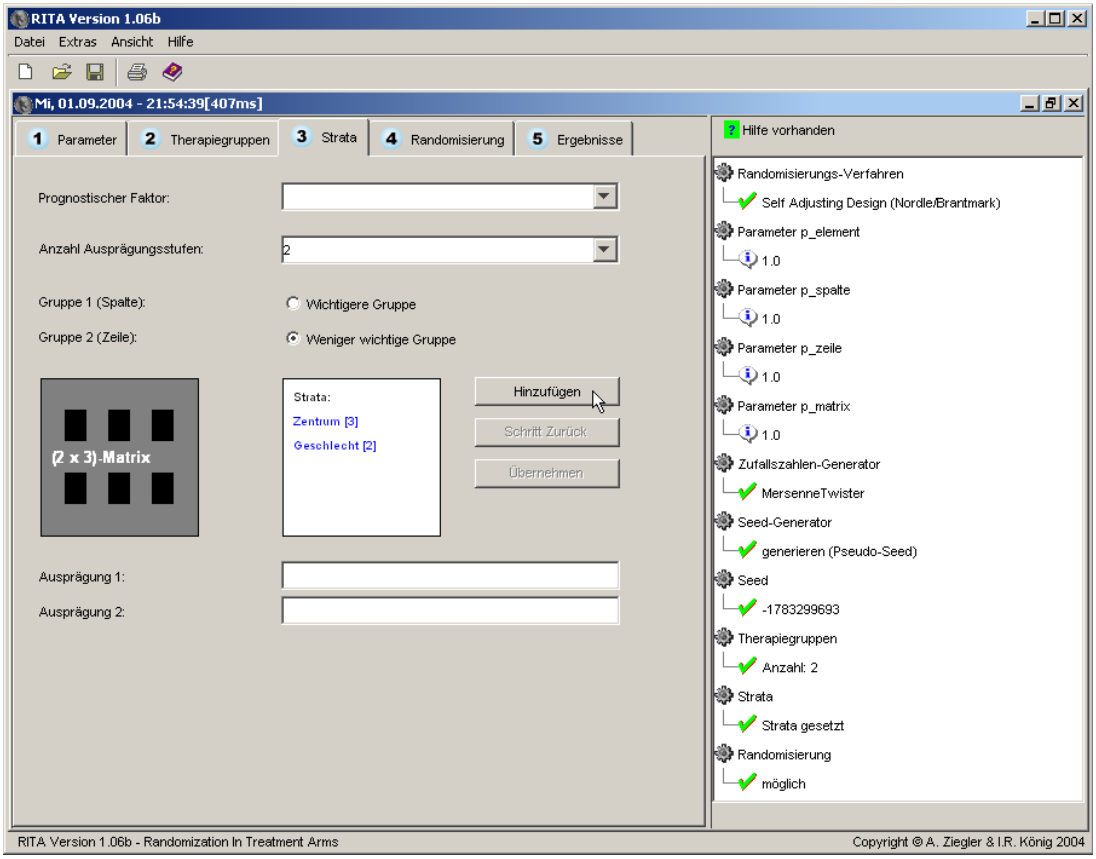


Abbildung 2.7: Schritt ③ einer Beispielrandomisierung

In Schritt ③ sind, sofern ein stratifiziertes Verfahren ausgewählt wurde, die prognostischen Faktoren und ihre Ausprägungsstufen einzugeben. Im vorliegenden Beispiel wurden der wichtigere Faktor *Zentrum* mit den Ausprägungsstufen *Lübeck*, *Hamburg* und *Kiel* und der weniger wichtige Faktor *Geschlecht* mit den Ausprägungsstufen *m (männlich)* und *w (weiblich)* eingegeben. Es wird von RITA daher eine (2×3)-Randomisierungsmatrix angezeigt.

Schritt 4 (Beispielrandomisierung mit RITA)

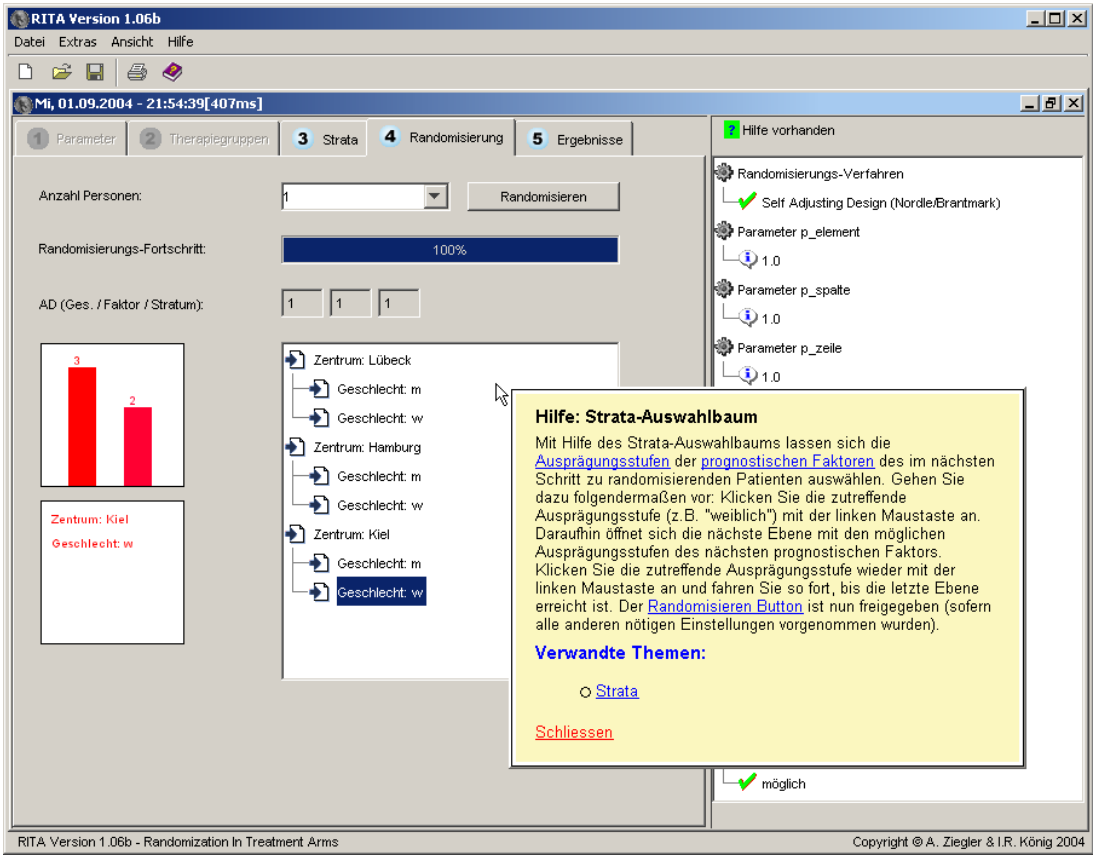

RITA Version 1.06b
Datei Extras Ansicht Hilfe
Mi, 01.09.2004 - 21:54:39[407ms]
1 Parameter
2 Therapiegruppen
3 Strata
4 Randomisierung
5 Ergebnisse
Anzahl Personen:
Randomisieren
Randomisierungs-Fortschritt:
100%
AD (Ges. / Faktor / Stratum):
Zentrum: Lübeck
Geschlecht: m
Geschlecht: w
Zentrum: Hamburg
Geschlecht: m
Geschlecht: w
Zentrum: Kiel
Geschlecht: m
Geschlecht: w
Zentrum: Kiel
Geschlecht: w
Hilfe vorhanden
Randomisierungs-Verfahren
Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)
Parameter p_element
1.0
Parameter p_spalte
1.0
Parameter p_zeile
1.0
Hilfe: Strata-Auswahlbaum
Mit Hilfe des Strata-Auswahlbaums lassen sich die Ausprägungsstufen der prognostischen Faktoren des im nächsten Schritt zu randomisierenden Patienten auswählen. Gehen Sie dazu folgendermaßen vor: Klicken Sie die zutreffende Ausprägungsstufe (z.B. "weiblich") mit der linken Maustaste an. Daraufhin öffnet sich die nächste Ebene mit den möglichen Ausprägungsstufen des nächsten prognostischen Faktors. Klicken Sie die zutreffende Ausprägungsstufe wieder mit der linken Maustaste an und fahren Sie so fort, bis die letzte Ebene erreicht ist. Der Randomisieren Button ist nun freigegeben (sofern alle anderen nötigen Einstellungen vorgenommen wurden).
Verwandte Themen:
Strata
Schliessen
möglich
RITA Version 1.06b - Randomization In Treatment Arms
Copyright © A. Ziegler & I.R. König 2004

Abbildung 2.8: Schritt ④ einer Beispielrandomisierung

In Schritt ④ können, sofern alle Eingaben in den ersten drei Schritten zulässig erfolgt sind, die einzelnen Patienten randomisiert werden. Bei stratifizierten Verfahren erfolgt dies immer einzeln, da für jeden Patienten die zutreffenden Ausprägungsstufen selektiert werden müssen. Im vorliegenden Beispiel wurden fünf Patienten schrittweise randomisiert. Es wurde zudem die RITA-Hilfe für den Strata-Auswahlbaum aufgerufen. Dort ist nachzulesen, wie die Selektierung der zutreffenden Ausprägungsstufen durchgeführt werden muß, damit der Randomisierungsbutton freigegeben wird.

Schritt 5 (Beispielrandomisierung mit RITA)

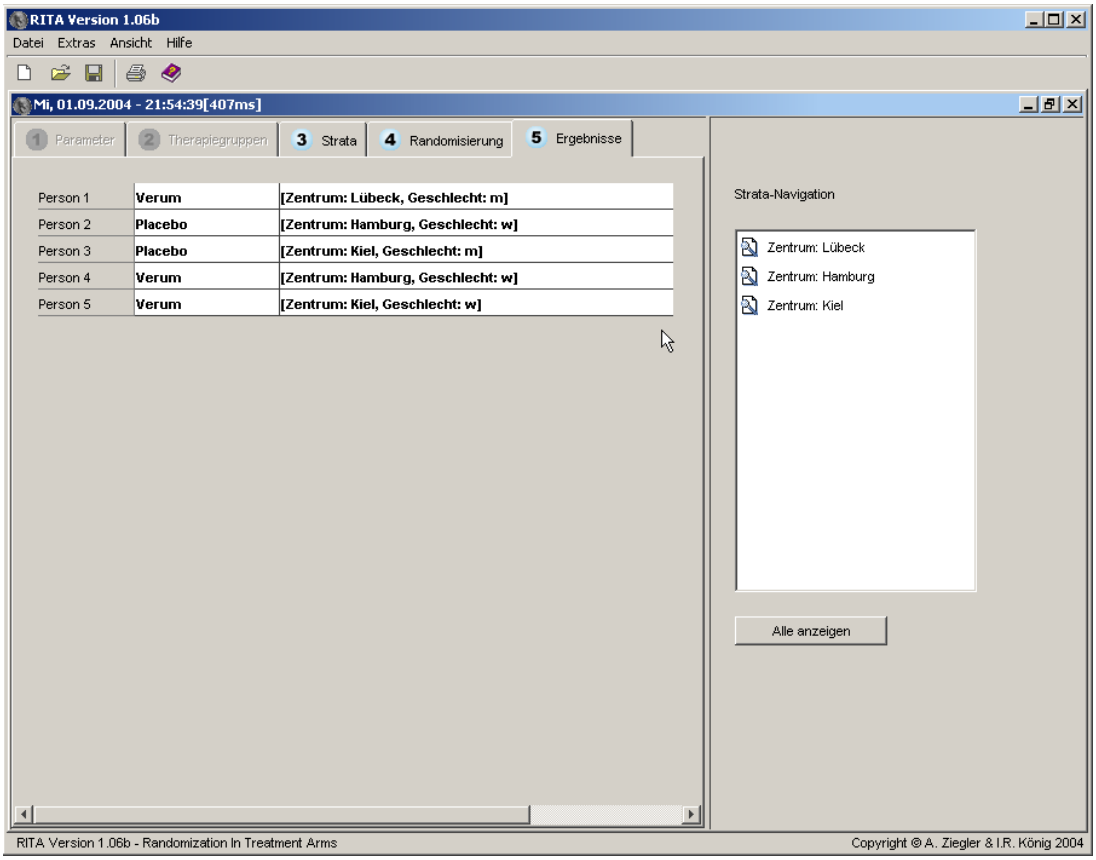

RITA Version 1.06b
Datei Extras Ansicht Hilfe
Mi, 01.09.2004 - 21:54:39[407ms]
1 Parameter
2 Therapiegruppen
3 Strata
4 Randomisierung
5 Ergebnisse
Person 1 Verum [Zentrum: Lübeck, Geschlecht: m]
Person 2 Placebo [Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 3 Placebo [Zentrum: Kiel, Geschlecht: m]
Person 4 Verum [Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 5 Verum [Zentrum: Kiel, Geschlecht: w]
Strata-Navigation
Zentrum: Lübeck
Zentrum: Hamburg
Zentrum: Kiel
Alle anzeigen
RITA Version 1.06b - Randomization In Treatment Arms
Copyright © A. Ziegler & I.R. König 2004

Abbildung 2.9: Schritt ⑤ einer Beispielrandomisierung

In Schritt ⑤ können die Randomisierungsergebnisse betrachtet werden. Bei stratifizierten Verfahren kann die Anzeige der Ergebnisse mit Hilfe der *Strata-Navigation* auf bestimmte Strata beschränkt werden (das kann insbesondere bei großen Fallzahlen nützlich sein). Weiterhin besteht hier (über die Menu-Leiste) die Möglichkeit, die Ergebnisse auszudrucken oder zu exportieren. Ein Beispielausdruck ist in Abbildung 2.10 zu sehen

RITA Ergebnisse *- 1 -* *1. September 2004 22:00*

Randomisierungsparameter:

Benutzer:	pahlke (RITA) / pahlke (System)
Programmversion:	RITA Version 1.06
Randomisierungsverfahren:	Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)
Parameter 1:	p_element: 1.0
Parameter 2:	p_spalte: 1.0
Parameter 3:	p_zeile: 1.0
Parameter 4:	p_matrix: 1.0
Zufallszahlen-Generator:	MersenneTwister
Seed-Generator:	generieren (Pseudo-Seed)
Seed:	-1783299693
Therapiegruppe 1:	Verum
Therapiegruppe 2:	Placebo
Prognostischer Faktor 1:	Zentrum: Lübeck, Hamburg, Kiel (*)
Prognostischer Faktor 2:	Geschlecht: m, w
Anzahl Personen:	5
Absolute Differenz:	1

(*) wichtiger Faktor

Therapiegruppenzuweisungen:

Person 1:	Verum	[Zentrum: Lübeck, Geschlecht: m]
Person 2:	Placebo	[Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 3:	Placebo	[Zentrum: Kiel, Geschlecht: m]
Person 4:	Verum	[Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 5:	Verum	[Zentrum: Kiel, Geschlecht: w]

Generiert mit RITA - Copyright © A. Ziegler & I.R. König 2003

Abbildung 2.10: Beispiel für einen Ergebnisausdruck

2.3 Durchführung von Simulationen

In diesem Abschnitt soll die Durchführung von Simulationen anschaulich beschrieben werden. Bevor eine Simulation gestartet werden kann, muß der in RITA integrierte Simulator konfiguriert werden. Dabei können grundsätzlich mehrere Simulationen direkt hintereinander durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden gegebenenfalls zusammen präsentiert (zum Beispiel in einem Diagramm), um sie besser vergleichen zu können. Die einzelnen Simulationen sind dann Teil einer Simulationenreihe.

Für jede Simulation müssen dem Simulator folgende Informationen mitgeteilt werden:

- Das Randomisierungsverfahren,
- der Zufallszahlengenerator,
- der Seedgenerator,
- die Parameter des Randomisierungsverfahrens,
- die Anzahl der Therapiegruppen,
- die prognostischen Faktoren und ihre Ausprägungsstufen,
- die Anzahl der zu randomisierenden Personen (pro Simulation) und
- die Anzahl der Replikationen (Anzahl der Simulationswiederholungen).

Ist die Simulation vollständig konfiguriert, dann kann sie einer Simulationenreihe hinzugefügt werden (siehe Abbildung 2.11).

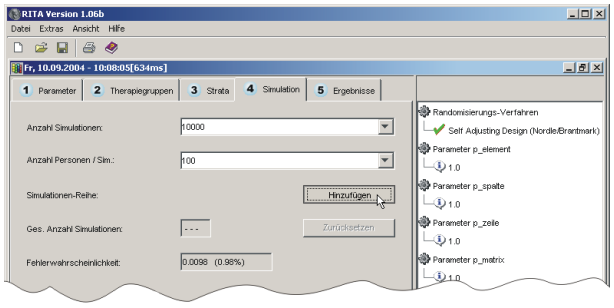


Abbildung 2.11: Simulation zu einer Simulationenreihe hinzufügen

In RITA gibt es zwei Möglichkeiten, den integrierten Simulator zu konfigurieren. Zum einen kann eine Simulation genau so wie eine normale Randomisierung konfiguriert werden (5-Schritt-Bedienung). Diese Art der Konfiguration ist bei großen Mengen an durchzuführenden Simulationen aber sehr zeitaufwendig. Daher besteht alternativ die Möglichkeit, eine Simulationenreihe mit beliebig vielen Simulationen in einer Textdatei, die mit dem Kürzel „.simul“ enden muß, zu definieren. Diese kann dann von RITA ausgelesen werden. Die Befehle in dieser Datei müssen eine spezielle Formatierung aufweisen (siehe Abbildung 2.12). Um eine zulässig formatierte Vorlage-Datei zu erhalten, wird empfohlen, eine Simulation auf herkömmliche (interaktive) Weise zu konfigurieren und diese dann abzuspeichern. Die Datei kann dann mit einem beliebigen Text-Editor editiert werden. In der Datei sind die einzelnen Konfigurationspunkte kurz beschrieben. Das gewünschte Randomisierungsverfahren wird beispielsweise über eine eindeutige Nummer (siehe Tabelle 2.1) definiert. Nachdem die simul-Datei gespeichert wurde, kann sie über die Menu-Leiste (*Datei → Simulation öffnen*) geöffnet werden (siehe Abbildungen 2.13 und 2.14). Die Konfigurationen der verschiedenen Simulationen werden hier nicht nocheinmal angezeigt, da sie aus der Datei hervorgehen. Zum Starten des Simulationsvorgangs muß der Benutzer zum Punkt ⑤ *Ergebnisse* wechseln und den *Start*-Button anklicken. Dann öffnet sich ein kleines Informationsfenster, das den Simulationsfortschritt und die voraussichtliche Dauer der Simulation anzeigt (siehe Abbildung 2.15). Die Ergebnisse der Simulationenreihe werden schließlich in einem Diagramm dargstellt (siehe Abbildung 2.16). Es kann nun zwischen den Darstellungsarten

- *Gesamt* (Balanceverhalten innerhalb der gesamten Patientenmenge),
- *Faktor* (Balanceverhalten innerhalb der prognostischen Faktoren),
- *Stratum* (Balanceverhalten innerhalb der Strata) und
- *AD-Anteil/n* (relativer Anteil der absoluten Differenz an der Fallzahl n)

gewechselt werden. Auf Wunsch können die verschiedenen Diagramme aus RITA heraus als Bild-Dateien im Jpeg-Format gespeichert werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit, die Ergebnisdatensätze mit einem Fremdprogramm weiterzuverarbeiten. Bei jeder Simulation werden nämlich alle Daten in einer Textdatei gespeichert. Um diese Dateien verwenden zu können, muß man sich in das RITA-Hauptverzeichnis begeben (zum Beispiel C:\programme\rita) und dort im Unterverzeichnis *data* zum Verzeichnis *simulations* wechseln (man befindet sich dann zum Beispiel im Verzeichnis C:\programme\rita\data\simulations). In diesem Verzeichnis wird für jede neue Simulationenreihe ein neues Verzeichnis angelegt, in dem dann die

Abbildung 2.12: Beispiel simul-Datei

Ergebnis-Textdateien abgespeichert werden. In den Dateien werden alle relevanten Informationen abgespeichert. So zum Beispiel die Konfiguration (siehe Abbildung 2.17, ①), die Darstellungsart der Daten (siehe Abbildung 2.17, ②) und die Daten selber (siehe Abbildung 2.17, ③).

Verfahren	Nummer
Vollständige Randomisierung	0
Biased Coin Design BCD(p) von Efron	1
Urnen Design von Wei	2
Permutierte Blockrandomisierung PBR(B)	3
PBR(B) innerhalb von Strata	4
Self Adjusting Design von Nordle und Brantmark	5
Minimierung von Pocock und Simon	6
Minimierung von Taves	7

Tabelle 2.1: Nummern der Randomisierungsverfahren

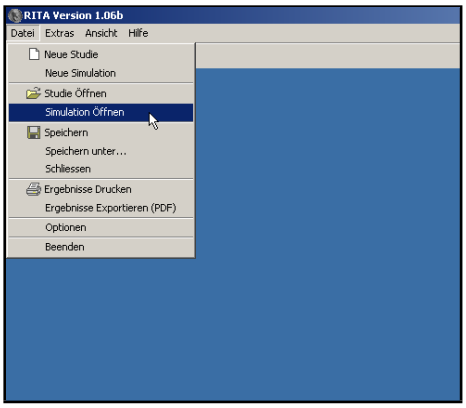


Abbildung 2.13: Simulationsdatei öffnen (Schritt 1)

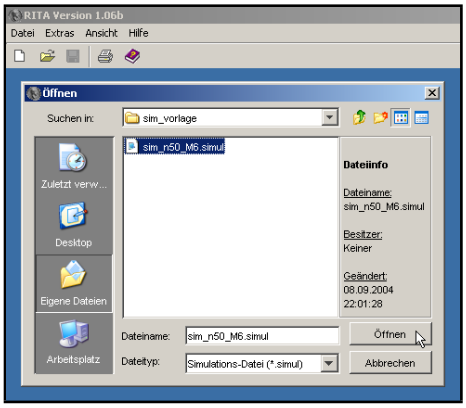


Abbildung 2.14: Simulationsdatei öffnen (Schritt 2)

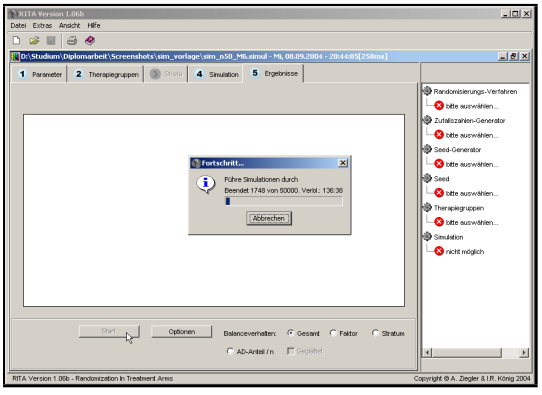


Abbildung 2.15: Simulation starten

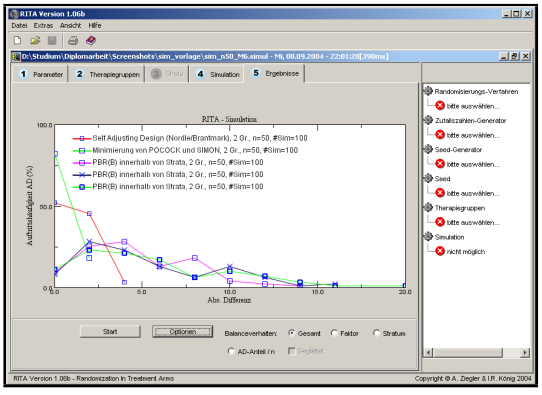


Abbildung 2.16: Simulationsergebnisse

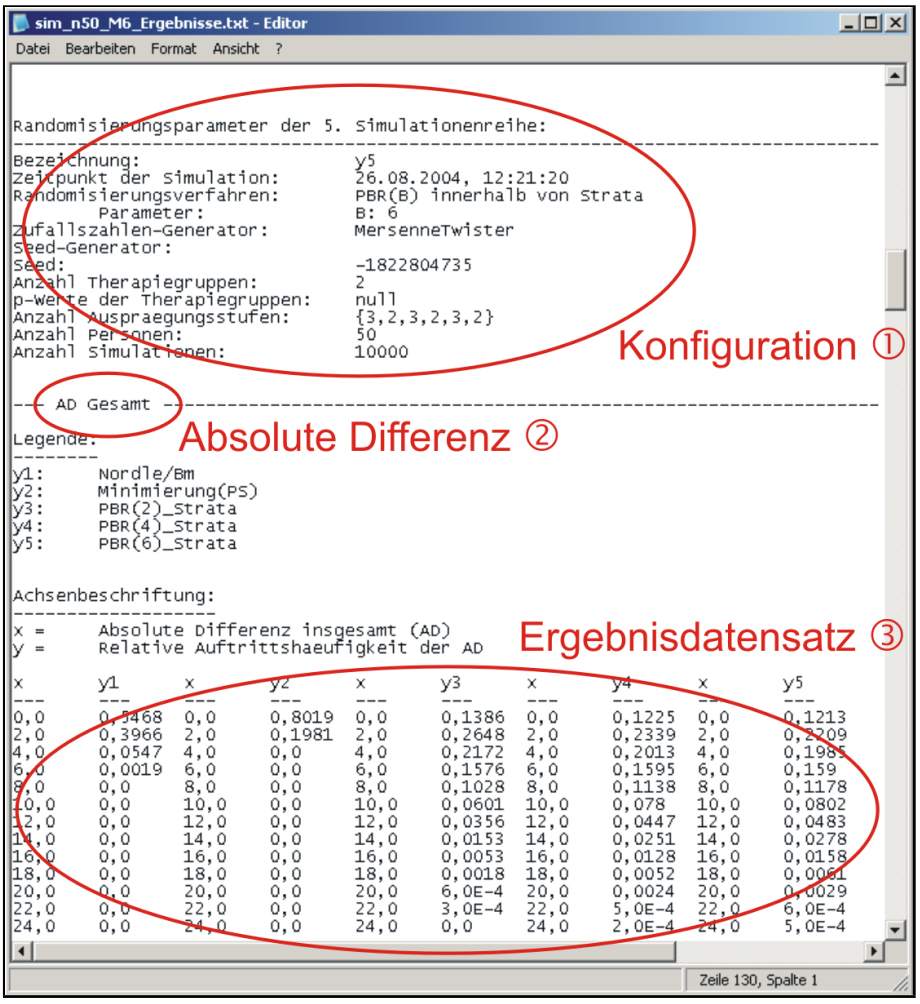
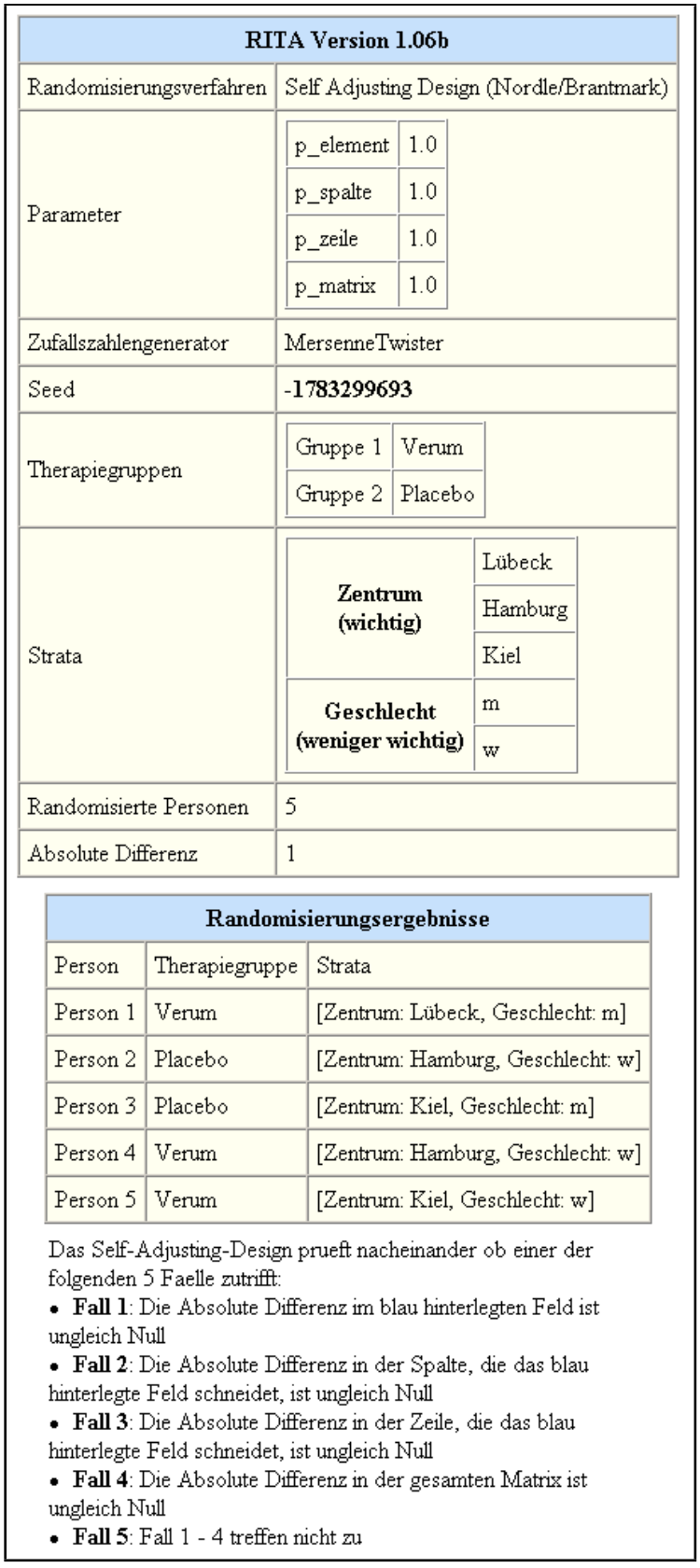

sim_n50_M6_Ergebnisse.txt - Editor
Datei Bearbeiten Format Ansicht ?
Randomisierungsparameter der 5. Simulationenreihe:
Bezeichnung: y5
Zeitpunkt der Simulation: 26.08.2004, 12:21:20
Randomisierungsverfahren: PBR(B) innerhalb von Strata
Parameter: B: 6
Zufallszahlen-Generator: MersenneTwister
Seed-Generator:
Seed: -1822804735
Anzahl Therapiegruppen: 2
p-Werte der Therapiegruppen: null
Anzahl Auspraegungsstufen: {3,2,3,2,3,2}
Anzahl Personen: 50
Anzahl Simulationen: 10000
Konfiguration ①
--- AD Gesamt ---
Absolute Differenz ②
Legende:
y1: Nordle/Bm
y2: Minimierung(PS)
y3: PBR(2)_Strata
y4: PBR(4)_Strata
y5: PBR(6)_Strata
Achsenbeschriftung:
x = Absolute Differenz insgesamt (AD)
y = Relative Auftrittshaeufigkeit der AD
Ergebnisdatensatz ③
x y1 x y2 x y3 x y4 x y5
0,0 0,3468 0,0 0,8019 0,0 0,1386 0,0 0,1225 0,0 0,1213
2,0 0,3966 2,0 0,1981 2,0 0,2648 2,0 0,2339 2,0 0,2209
4,0 0,0547 4,0 0,0 4,0 0,2172 4,0 0,2013 4,0 0,1985
6,0 0,0019 6,0 0,0 6,0 0,1576 6,0 0,1595 6,0 0,159
8,0 0,0 8,0 0,0 8,0 0,1028 8,0 0,1138 8,0 0,1178
10,0 0,0 10,0 0,0 10,0 0,0601 10,0 0,078 10,0 0,0802
12,0 0,0 12,0 0,0 12,0 0,0356 12,0 0,0447 12,0 0,0483
14,0 0,0 14,0 0,0 14,0 0,0153 14,0 0,0251 14,0 0,0278
16,0 0,0 16,0 0,0 16,0 0,0053 16,0 0,0128 16,0 0,0158
18,0 0,0 18,0 0,0 18,0 0,0018 18,0 0,0052 18,0 0,0081
20,0 0,0 20,0 0,0 20,0 6,0E-4 20,0 0,0024 20,0 0,0029
22,0 0,0 22,0 0,0 22,0 3,0E-4 22,0 5,0E-4 22,0 6,0E-4
24,0 0,0 24,0 0,0 24,0 0,0 24,0 2,0E-4 24,0 5,0E-4
Zeile 130, Spalte 1

Abbildung 2.17: Beispiel einer Simulationsergebnis-Datei

2.4 Ergebnisse überprüfen

RITA bietet dem Benutzer während oder nach einem Randomisierungsprozeß die Möglichkeit, alle Ergebnisse auf Korrektheit zu überprüfen. Voraussetzung ist, daß sich der überprüfende Benutzer das nötige theoretische Wissen zu den verschiedenen Randomisierungsverfahren angeeignet hat (beispielsweise durch Lesen des Abschnitts 3.2 der vorliegenden Arbeit). Die Überprüfung wird dadurch ermöglicht, daß jeder Randomisierungsschritt zusammen mit den mathematischen Informationen, die die Zuteilung einwandfrei begründen, laufend protokolliert wird. Auf Benutzerwunsch werden diese Informationen in einer Html-Datei zur Verfügung gestellt. Die visuelle Darstellung der mathematischen Hintergründe versucht dabei eine deutliche Verbindung zu den theoretischen Beschreibungen der Randomisierungsverfahren in Abschnitt 3.2 zu ziehen.
Auf den beiden folgenden Seiten soll eine derartige Prüfdatei auszugsweise gezeigt werden. In Abbildung 2.18 ist der Kopf dieser Beispieldatei zu sehen. Es sind dort zunächst alle Daten zur Konfiguration aufgeführt. Darunter sind die Ergebnisse (ohne zusätzliche Informationen) zu sehen. Bis hierhin entsprechen die Informationen in etwa denen einer normalen Ergebnisausgabe von RITA, wie man sie beispielsweise bei einem Ausdruck erhält. Darunter sind im gegebenen Beispiel einige wichtige theoretische Hintergründe zur Funktionsweise des Randomisierungsverfahrens stichpunktartig aufgeführt. In Abbildung 2.19 ist die mathematische Begründung für die Zuteilung des ersten Patienten zu sehen. Da es sich beim verwendeten Randomisierungsverfahren um das Self Adjusting Design handelt, ist eine Randomisierungsmatrix zu sehen, in der das zutreffende Feld des ersten Patienten blau hinterlegt ist. Das unten in der Abbildung aufgeführte Ergebnis (Zuweisung auf Therapiegruppe 0) ist in der Matrix schon berücksichtigt. Begründet wird die Zuweisung dadurch, daß aufgrund des vorliegenden *Fall 5* vollständig randomisiert wurde und die Zufallszahl mit einem Wert von *-513521415* im Intervall [*-2147483648 , -1*] $\left(= \left[-\frac{1}{2} \cdot 2^{32}, -1\right]\right)$ lag, welches der Therapiegruppe 0 zugeordnet war.
Analog läßt sich das Ergebnis des fünften Patienten in Abbildung 2.20 überprüfen. Dort liegt *Fall 2* vor, woraus eine Zuweisung mit einhundertprozentiger Wahrscheinlichkeit resultiert, da der entsprechende p-Wert gleich Eins gewählt wurde.



RITA Version 1.06b

Randomisierungsverfahren	Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)
Parameter	p_element 1.0 p_spalte 1.0 p_zeile 1.0 p_matrix 1.0
Zufallszahlengenerator	MersenneTwister
Seed	**-1783299693**
Therapiegruppen	Gruppe 1 Verum Gruppe 2 Placebo
Strata	**Zentrum (wichtig)**: Lübeck, Hamburg, Kiel **Geschlecht (weniger wichtig)**: m, w
Randomisierte Personen	5
Absolute Differenz	1

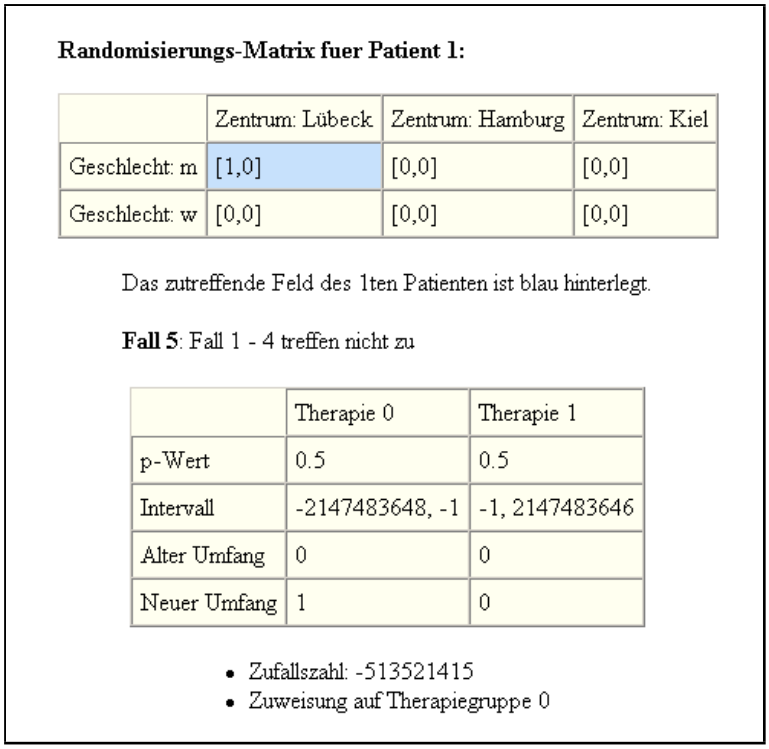
Randomisierungsergebnisse

Person	Therapiegruppe	Strata
Person 1	Verum	[Zentrum: Lübeck, Geschlecht: m]
Person 2	Placebo	[Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 3	Placebo	[Zentrum: Kiel, Geschlecht: m]
Person 4	Verum	[Zentrum: Hamburg, Geschlecht: w]
Person 5	Verum	[Zentrum: Kiel, Geschlecht: w]

Das Self-Adjusting-Design prueft nacheinander ob einer der folgenden 5 Faelle zutrifft:

- **Fall 1**: Die Absolute Differenz im blau hinterlegten Feld ist ungleich Null
- **Fall 2**: Die Absolute Differenz in der Spalte, die das blau hinterlegte Feld schneidet, ist ungleich Null
- **Fall 3**: Die Absolute Differenz in der Zeile, die das blau hinterlegte Feld schneidet, ist ungleich Null
- **Fall 4**: Die Absolute Differenz in der gesamten Matrix ist ungleich Null
- **Fall 5**: Fall 1 - 4 treffen nicht zu

Abbildung 2.18: Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ①



Randomisierungs-Matrix fuer Patient 1:

	Zentrum: Lübeck	Zentrum: Hamburg	Zentrum: Kiel
Geschlecht: m	[1,0]	[0,0]	[0,0]
Geschlecht: w	[0,0]	[0,0]	[0,0]

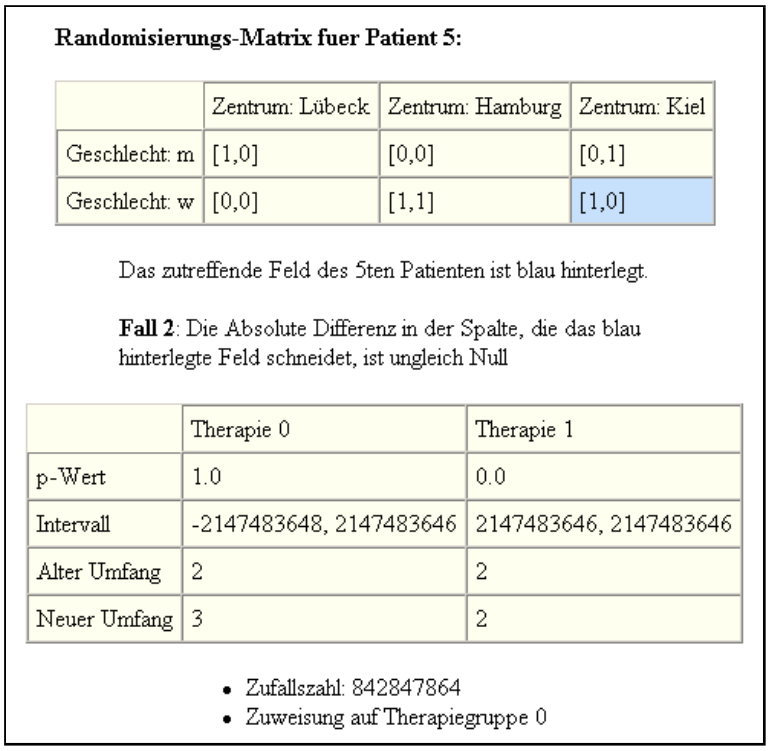
Das zutreffende Feld des 1ten Patienten ist blau hinterlegt.

Fall 5: Fall 1 - 4 treffen nicht zu

	Therapie 0	Therapie 1
p-Wert	0.5	0.5
Intervall	-2147483648, -1	-1, 2147483646
Alter Umfang	0	0
Neuer Umfang	1	0

- Zufallszahl: -513521415
- Zuweisung auf Therapiegruppe 0

Abbildung 2.19: Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ②



Randomisierungs-Matrix fuer Patient 5:

	Zentrum: Lübeck	Zentrum: Hamburg	Zentrum: Kiel
Geschlecht: m	[1,0]	[0,0]	[0,1]
Geschlecht: w	[0,0]	[1,1]	[1,0]

Das zutreffende Feld des 5ten Patienten ist blau hinterlegt.

Fall 2: Die Absolute Differenz in der Spalte, die das blau hinterlegte Feld schneidet, ist ungleich Null

	Therapie 0	Therapie 1
p-Wert	1.0	0.0
Intervall	-2147483648, 2147483646	2147483646, 2147483646
Alter Umfang	2	2
Neuer Umfang	3	2

- Zufallszahl: 842847864
- Zuweisung auf Therapiegruppe 0

Abbildung 2.20: Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ③

2.5 Anleitung zur verteilten Randomisierung im Netzwerk

Problem

Es soll mit verschiedenen Rechnern, die Zugriff auf ein gemeinsames Netzlaufwerk haben, eine Studie randomisiert werden. Das bedeutet,

- RITA soll auf zwei oder mehr Rechnern installiert und betrieben werden,
- die Computer sind über ein Netzwerk miteinander verbunden und
- von jedem PC aus soll an derselben Studie weiter randomisiert werden.

Lösung

RITA ist bisher noch nicht Netzwerkfähig. Das Problem lässt sich aber lösen, indem Sie folgende Schritte durchführen:

1. Installieren Sie auf jedem PC, mit dem randomisiert werden soll, eine lizenzierte RITA-Version.

2. Richten Sie ein Netzlaufwerk ein. Klicken Sie dazu mit der rechten Maustaste auf Netzwerkumgebung und im erscheinenden Popup-Menu mit der linken Maustaste auf „Netzlaufwerk verbinden...“. Geben Sie dann einen geeigneten Buchstaben für das Laufwerk (z.B. X) und den Pfad zum Randomisierungs-Verzeichnis auf dem Server ein (Hinweis: Das Verzeichnis muss vorher auf dem Server angelegt werden).

3. Starten Sie RITA und definieren Sie den Standard-Speicherordner für Studien und Simulationen. Klicken Sie dazu im Menü auf „Datei → Optionen“ und wählen Sie jeweils das im zweiten Schritt eingerichtete Netzlaufwerk aus. Es wird empfohlen, für Studien und Simulationen unterschiedliche Ordner zu verwenden (siehe Abb. 2.21).

4. Wenn längere Zeit an ein und derselben Studie weiter randomisiert wird, empfiehlt es sich, die Option „Bei Programmstart letzte Studie öffnen“ mit einem Häkchen zu versehen (siehe Abb. 1).

5. WICHTIG: Damit alle installierten RITA-Versionen ein und dieselbe Datei öffnen können, ist es zwingend erforderlich, dass die Benutzeranmeldung überall mit den gleichen Login-Daten (Benutzername und Passwort) erfolgt.

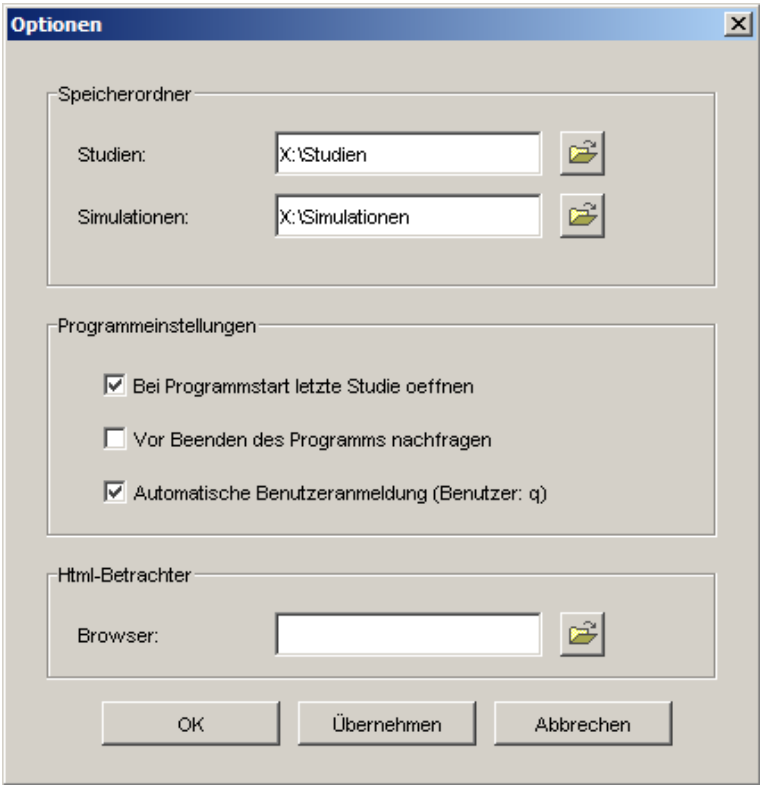


Abbildung 2.21: RITA Optionen

Randomisierung

Für die verteilte Randomisierung im Netzwerk gehen Sie bitte wie folgt vor:

1. Legen Sie mit einer der installierten RITA-Versionen eine neue Studie an, indem Sie im Menü auf „Datei → Neue Studie“ klicken.

2. Konfigurieren Sie die Studie nach Ihren Bedürfnissen.

3. Speichern Sie die Studie auf dem Netzlaufwerk ab. Klicken Sie dazu im Menü auf „Datei → Speichern unter...“ und wählen Sie das Netzlaufwerk aus (z.B. X:\Studien). Vergeben Sie für die Studie einen aussagekräftigen Namen (z.B. „Netzrandomisierung-Lübeck-01-2006“)

4. Führen Sie bei Bedarf Randomisierungsschritte durch und speichern Sie die Studie anschließend („Datei → Speichern“).

5. Wenn diese Studie an einem anderen PC weiter randomisiert werden soll, muss die Studie zuerst geschlossen werden. Nach dem Schließen kann die Datei an einem beliebigen PC im Netz geöffnet werden. Klicken Sie dazu im Menü auf „Datei → Studie Öffnen“ und wählen Sie die Datei aus (z.B. X:\Studien\Netzrandomisierung-Lübeck-01-2006).

ACHTUNG! Unbedingt beachten!

RITA prüft bisher beim Start nicht, ob eine Datei bereits an anderer Stelle geöffnet wurde. Prüfen Sie daher vor dem Öffnen einer Datei immer, ob diese nicht bereits von einem anderen Benutzer geöffnet wurde.

2.6 Anleitung zur Randomisierung mit bestmöglichem Schutz gegen Vorhersage zukünftiger Randomisierungsergebnisse

Problem

Es soll eine Studie angelegt werden, die bei der Randomisierung bestmöglich gegen Vorhersagbarkeit geschützt ist. Mit bestimmten Einstellungen ist der Mehrbenutzermodus von RITA hervorragend für diese Aufgabe geeignet. Wie RITA zu konfigurieren ist, soll in dieser Anleitung beschrieben werden.

Lösung

Für den Benutzer, der die Randomisierung durchführen soll, im folgenden Dokumentar genannt, muss ein Benutzerkonto mit bestimmten Rechten angelegt werden bzw. ein bestehendes Konto mit geeigneten Rechten versehen werden. Loggen Sie sich dazu mit einem Benutzer ein, der das Recht „Benutzer verwalten“ besitzt und öffnen Sie das entsprechende Fenster durch Klick auf

- „Extras → Benutzer → Neuen Benutzer anlegen“ bzw.
- „Extras → Benutzer → Benutzer verwalten“.

Definieren Sie dann die Rechte entsprechend der Abbildung 2.22.

Der zweite wichtige Schritt neben dem Anlegen eines geeigneten Benutzerkontos ist die Vorbereitung der Studie. Damit Informationen wie zum Beispiel der Seed dem Dokumentar verborgen bleiben, erstellen Sie bitte wie gewohnt eine neue Studie und konfigurieren diese nach Ihren Bedürfnissen. Speichern Sie die Studie zum Schluss unter einem geeigneten Namen ab. Wenn die Studie nun vom Dokumentar geöffnet wird, greifen die eingeschränkten Rechte, d.h. beispielsweise der Seed ist dann nicht sichtbar. Um den Seed sichtbar zu machen, müssen erst die Rechte des Dokumentars mit einem anderen Benutzerkonto, welches das Recht „Benutzer verwalten“ besitzt, geändert werden.

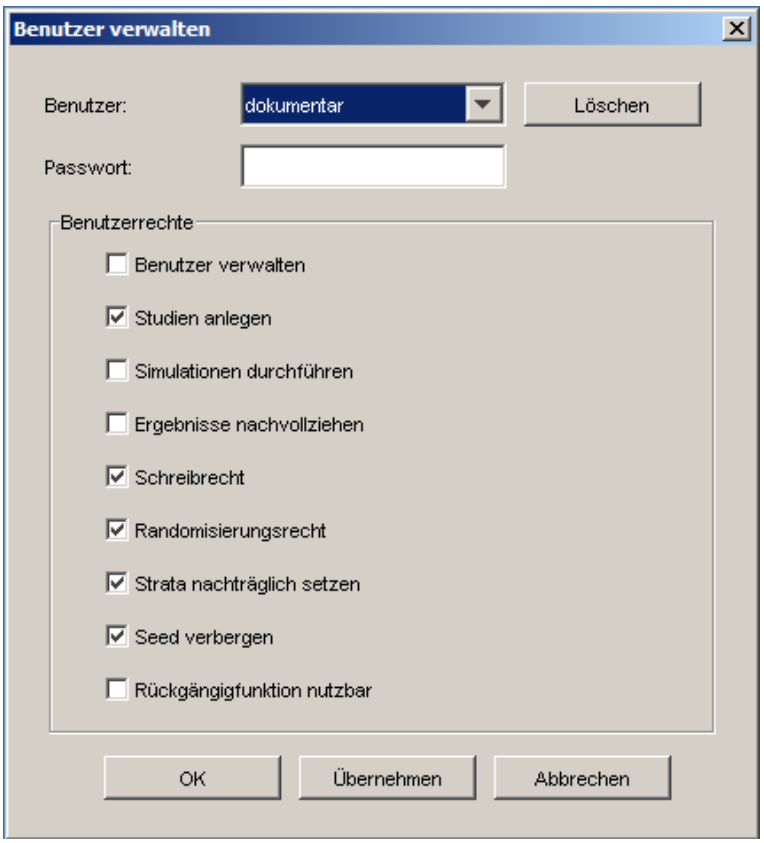


Abbildung 2.22: RITA Optionen

3 Theoretische Grundlagen

Zum besseren Verständnis der Thematik ist es notwendig, auf die theoretischen Grundlagen einzugehen. Es werden überwiegend Begriffe aus der medizinischen Statistik erklärt. Die wichtigsten Begriffe werden jeweils in einem eigenen Abschnitt behandelt, weniger wichtige Begriffe sollen im Kontext erläutert werden. Es geht hier aber nicht ausschließlich um die Definition oder Erklärung von Begriffen, sondern auch um wichtige theoretische Grundlagen, die teilweise aus früheren Untersuchungen in [PKZ04] folgen. Beispielsweise ist damit die Auswahl der in die Software aufzunehmenden Randomisierungsverfahren gemeint.

3.1 Randomisierte kontrollierte klinische Studien

Vornehmliches Ziel einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (engl. Randomized Controlled Trial, Abk.: RCT) ist der Vergleich von mindestens zwei Therapien. Dabei kann es sich zum Beispiel um eine Standardtherapie und die Prüftherapie (Therapie, die überprüft werden soll) handeln. Eine andere Möglichkeit wäre zum Beispiel, ein Verum (Therapie) mit einem Placebo (Scheintherapie ohne Wirksamkeit) zu vergleichen.
Unter einer Therapie wird dabei zum Beispiel die Medikation, die Operation oder die physikalische Behandlung eines Patienten verstanden. Eine Therapiegruppe ist dann eine Gruppe von Patienten, innerhalb derer jeder Patient mit der gleichen Therapie behandelt wird. Um Therapien in einer Studie vergleichen zu können, ist es zweckmäßig, Therapiegruppen zu bilden.
Wie in der Einleitung bereits gesagt, bilden randomisierte kontrollierte klinische Studien den Goldstandard der klinischen Forschung. Die Charakteristika dieses Studientyps sollen an dieser Stelle aber noch etwas näher erläutert werden. Dazu soll der Name zunächst einzeln analysiert werden (vgl. [LMZB02]).

Randomisiert bedeutet, daß die Patienten zufällig auf die zu vergleichenden Therapiegruppen verteilt werden.

Kontrolliert bedeutet, daß mindestens eine der Therapiegruppen eine Kontrollgruppe sein muß.

Klinisch bedeutet, daß Patienten die Grundlage der Untersuchung bilden.

Studie bedeutet, daß es sich um eine wissenschaftliche Forschungsarbeit auf der Basis von Analyse und Bewertung numerischer Daten handelt.

Randomisierte kontrollierte klinische Studien sind prospektiv, das heißt in die Zukunft gerichtet. Daher können sie vorab gezielt geplant werden. Dieser Planungsvorgang, bei dem ein sogenannter Studienplan erstellt wird, ist unter anderem wichtig, um Verzerrungen (Bias) zu vermeiden. Der Studienplan hat dafür Sorge zu tragen, daß folgende Ziele erreicht werden:

- *Behandlungsgleichheit*
  Die an der Studie teilnehmenden Patienten müssen möglichst identisch behandelt werden. Als einzige Ausnahme ist dabei die unterschiedliche Therapiegruppenzugehörigkeit erlaubt. Behandlungsgleichheit ist wichtig, damit ein Unterschied in der Wirksamkeit auf die zu vergleichenden Therapien zurückgeführt werden kann.

- *Beobachtungsgleichheit*
  Die Beobachtungen, die an den Patienten vorgenommen und in Form von numerischen Daten gesammelt werden, müssen an allen Patienten objektiv und unter den gleichen Bedingungen erfaßt werden. Diese Beobachtungsgleichheit wird zum Beispiel durch Verblindung erreicht.

- *Strukturgleichheit*
  Ziel ist es, einen systematischen Unterschied nur zwischen den verschiedenen Therapien zu erhalten. Das wird nur erreicht, wenn alle Stör- und Einflußgrößen möglichst gleichmäßig auf die unterschiedlichen Therapiegruppen verteilt sind, das heißt die Struktur muß gleich sein. Wichtige Methoden zum erreichen der Strukturgleichheit sind

  – *Blockbildung*
    Blockbildung bedeutet, daß die an der Studie teilnehmenden Patienten so in Blöcke unterteilt werden, daß die einzelnen Blöcke in sich homogener sind, als die gesamte Patientenmenge. Zum Beispiel können zwei Gruppen mit unterschiedlichen Therapien je-

weils einen Block bilden.

- *Stratifizierung*
  (siehe Abschnitt 3.2.1)

- *Randomisierung*
  Die zufällige Zuteilung der Patienten zu den Therapiegruppen sorgt dafür, daß unbekannte Störfaktoren gleichmäßig auf die verschiedenen Gruppen verteilt werden.

Wie oben bereits gesagt wurde, kann die Beobachtungsgleichheit durch Verblindung erreicht werden. Dabei unterscheidet man die folgenden Verblindungstechniken:

- *Offen*. Die Beteiligten (zum Beispiel Arzt, Patient und auswertender Statistiker) wissen, welche Therapie der Patient erhält.

- *Einfach*. Die Patienten wissen nicht, welche Therapie sie erhalten.

- *Doppelt*. Sowohl Arzt als auch Patient wissen nicht, welche Therapie verabreicht wird.

- *Dreifach*. Der Arzt, der Patient und der Biometriker kennen die Art der Behandlung nicht.

Um systematische Verzerrungen zu vermeiden, sollten klinische Studien nach Möglichkeit mindestens doppelt-verblindet durchgeführt werden (vgl. [LMZB02]).

3.1.1 Studienplan

Die wesentlichen Rahmenbedingungen für die Durchführung einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie werden in einem vor Studienbeginn formulierten Studienplan (gleichbedeutend mit Prüfplan oder Studienprotokoll) festgelegt. Bei der Formulierung des Studienplans sind Richtlinien und Rahmenbedingungen zu beachten, wie sie zum Beispiel in den *Guidelines for Good Clinical Practice (GCP)* bzw. in den Richtlinien der *International Conference on Harmonization (ICH)* zu finden sind (siehe [CPM96, CPM98]).

Híntergrund der Studienplanung ist die bereits Jahrzehnte alte Erkenntnis, daß die Güte der statistischen Auswertung von Studien insbesondere auch von der Planung der Studien abhängt [**?**]. Bei der Studienplanung geht es unter anderem um

- die Minimierung der Fallzahl (Stichprobenumfang),
- die Verringerung der Fehlerwahrscheinlichkeit bei statistischen Schätzungen,
- die Einfachheit der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse und
- die Sicherstellung, daß die Studienziele auch wirklich erreichbar sind.

(vgl. [SCH02a])

3.1.2 Auswertung klinischer Studien

Bei allen naturwissenschaftlichen Messungen lassen sich zufällige Meßfehler beobachten. Bei medizinischen Messungen treten zusätzlich inter[1]- und intra[2]-individuelle Variabilitäten auf (vgl. [LMZB02]).

Ziel der Auswertung klinischer Studien ist es, zu analysieren, welche der an einer Stichprobe (zum Beispiel repräsentiert durch die Patienten, die an der Studie teilnehmen) beobachteten Effekte zufällig sind, also durch Meßfehler und Variabilitäten aufgetreten sind und welche der Effekte systematisch sind, weil sie beispielsweise von der Therapie abhängen. Anschließend müssen die zufälligen Effekte von den systematischen getrennt werden, um die Therapiewirkung nachweisen zu können. Dazu sind Methoden der medizinischen Statistik nötig. Erst mit Hilfe geeigneter statistischer Auswertungsstrategien ist es möglich, einen Schluß von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit (das könnte in einer lokalen Studie zum Beispiel die Bevölkerung Lübecks sein) zu machen.

Es existieren sehr viele unterschiedliche Auswertungskonzepte, zu denen man sich in der reichhaltigen Literatur genauer informieren kann (beispielsweise [LMZB02, KRE03, BSMM99]). An dieser Stelle sollte nur der Hintergrund für den Einsatz statistischer Methoden deutlich gemacht werden. Am Ende des Abschnitts 3.2 soll später auf einige Konzepte eingegangen werden, die sich speziell auf die in RITA implementierten Randomisierungsverfahren beziehen.

Interpretation und Veröffentlichung

Nach der Auswertung sollen die Studienergebnisse in der Regel durch Veröffentlichung allen interessierten Personen zur Verfügung gestellt werden. Damit die Leser die Ergebnisse richtig einschätzen können, müssen sie das Design, die Durchführung, die Analyse und die Interpretation der Studie nachvollziehen können Dieses Ziel kann nur erreicht werden, wenn die Autoren ihre Methoden vollständig transparent machen. Zu diesem Zweck wurden Empfehlungen, Checklisten und Flußdiagramme entwickelt, die die Dokumentationsqualität von randomisierten kontrollierten klinischen Studien verbessern sollen.

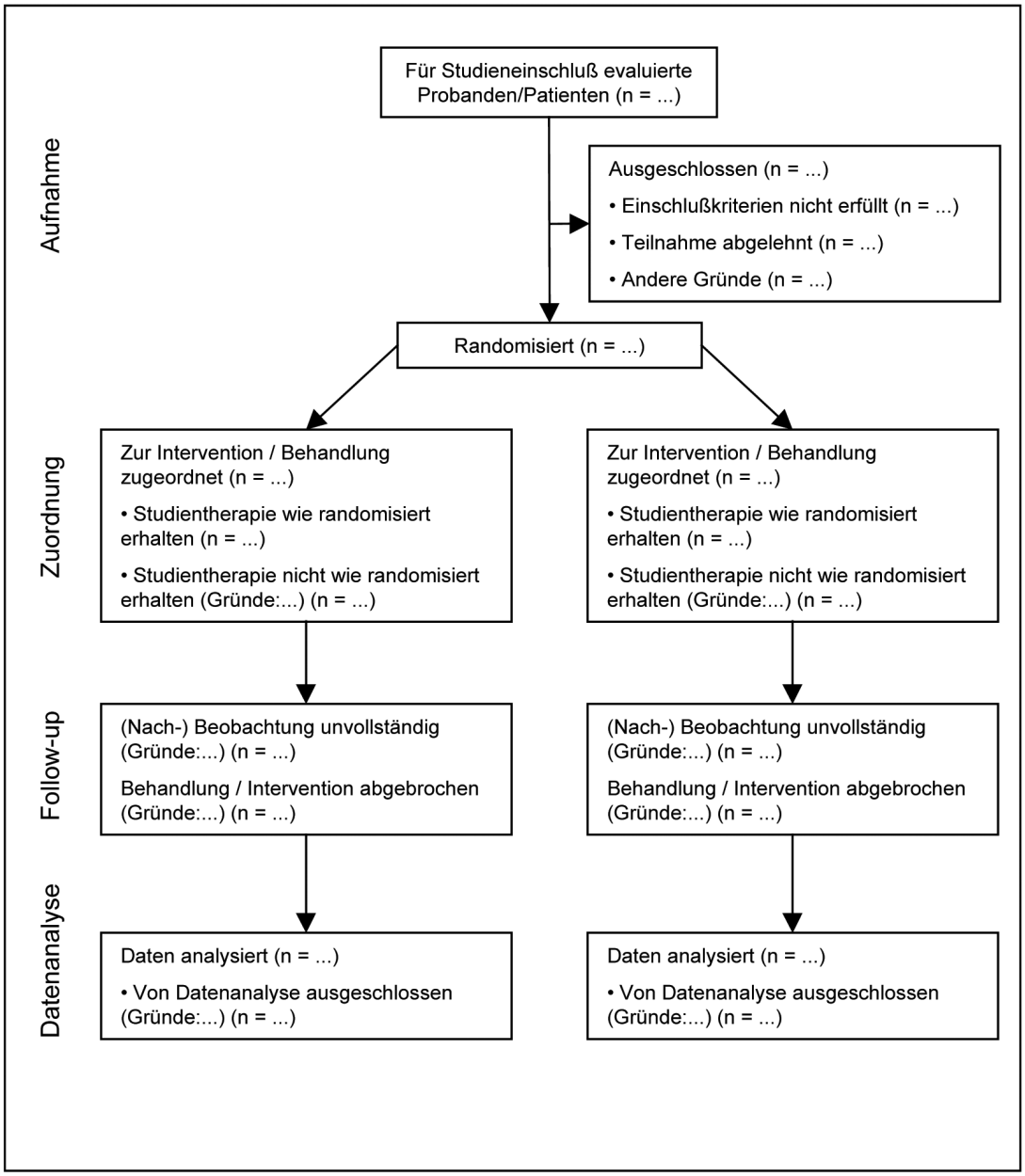
[1] Zwischen verschiedenen Patienten
[2] Am selben Individuum

Eine wichtige Richtlinie dieser Art ist das revidierte CONSORT Statement [MSA01]. Es enthält unter anderem die beiden Abbildungen 3.1 und 3.2. Bei Betrachtung der Tabelle in Abbildung 3.1 wird deutlich, daß die Randomisierung auch bei der Dokumentation beziehungsweise Veröffentlichung einer randomisierten kontrollierten klinischen Studien einen hohen Stellenwert hat. Fünf von 22 Punkten (Checkpoints) sind für die genaue Beschreibung des Randomisierungsprozesses vorgesehen.
Das Flußdiagramm in Abbildung 3.2 zeigt den Verlauf der Studienteilnehmer innerhalb einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie. Zentraler Punkt ist hier die Randomisierung, die den Patienten einer Intervention/Behandlung zuteilt.

Abbildung 3.1: Checkliste zur Publikation randomisierter Studien. Quelle: [MSA01]

Publikationsabschnitt		**Beschreibung**	**Erwähnt auf Seite:**
Titel und Zusammenfassung	1	Zuordnung zu Therapiegruppen (z.B. „randomisierte Verteilung“, „randomisiert“, oder „randomisierte Zuweisung“).	|
Einleitung			
Hintergrund	2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie.	
Methoden			
Probanden/Patienten	3	Einschlußkriterien der Probanden/Patienten, Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung (z.B. im Krankenhaus oder nicht-stationär).	
Intervention/Behandlung	4	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Durchführung.	
Ziele	5	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen.	
Zielkriterien	6	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien und, gegebenenfalls, alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Methoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)	
Fallzahlbestimmung	7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt und, falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch.	
Randomisierung			
Erzeugung der Behandlungsfolge	8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung, einschließlich aller Einzelheiten (wie z.B. Block-Randomisierung, Stratifizierung).	
Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	9	Durchführung der Zuteilung (z.B. numerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon). Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war.	
Durchführung	10	Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu.	
Verblindung	11	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet oder nicht verblindet. Wie wurde der Erfolg der Verblindung evaluiert?	
Statistische Methoden	12	Statistische Methoden zur Bewertung des primären Zielkrieriums; weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen.	
Ergebnisse	13	Anzahl der Studienteilnehmer für jede Behandlungsgruppe, die	
Ein- und Ausschlüsse		a) gemäß Randomisierung gebildet wurde, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) die Studie protokollgemäß beendeten, d) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden (Darstellung in Flußdiagramm empfohlen). Beschreibung von Protokollabweichungen mit Angabe von Gründen.	
Aufnahme / Rekrutierung	14	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung.	
Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	15	Demografische und klinische Charakteristika aller Gruppen.	
Anzahl der ausgewerteten Probanden / Patienten	16	Anzahl der Probanden/Patienten (Nenner) in jeder Gruppe, die in die entsprechende Analyse eingeschlossen wurden und Angabe, ob es sich dabei um eine „Intention-to-Treat“ Analyse handelt. Wenn möglich, Angabe der Ergebnisse in absoluten Zahlen (z.B. 10 von 20, nicht 50%).	
Ergebnisse und Schätzmethoden	17	Zusammenfassung der Ergebnisse aller primären und sekundären Zielkriterien für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision (z.B. 95%-Konfidenzintervall).	
Zusätzliche Analysen	18	Angabe von weiteren Tests, insbesondere von Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen (mit Erklärung, ob sie vorher geplant waren oder nachträglich durchgeführt wurden).	
Unerwünschte Wirkungen	19	Angabe aller wichtigen unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen innerhalb jeder Behandlungsgruppe.	
Diskussion	20	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studienhypothesen, möglicher Ursachen von Verzerrungen („Bias“) sowie Problemen durch multiples Testen und multiple Zielkriterien.	
Interpretation			
Generalisierbarkeit	21	Generalisierbarkeit der Studienergebnisse (externe Validität).	
Bewertung der Evidenz	22	Allgemeine Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes und anderer Publikationen zur untersuchten Fragestellung.	

Abbildung 3.2: Flußdiagramm für die ein- und ausgeschlossenen Probanden/Patienten im Verlauf einer randomisierten Studie (Aufnahme, Zuordnung, Nachbeobachtung und Datenanalyse). Quelle: [MSA01]


Aufnahme
Für Studieneinschluß evaluierte Probanden/Patienten (n = ...)
Ausgeschlossen (n = ...)
• Einschlußkriterien nicht erfüllt (n = ...)
• Teilnahme abgelehnt (n = ...)
• Andere Gründe (n = ...)
Randomisiert (n = ...)
Zuordnung
Zur Intervention / Behandlung zugeordnet (n = ...)
• Studientherapie wie randomisiert erhalten (n = ...)
• Studientherapie nicht wie randomisiert erhalten (Gründe:...) (n = ...)
Zur Intervention / Behandlung zugeordnet (n = ...)
• Studientherapie wie randomisiert erhalten (n = ...)
• Studientherapie nicht wie randomisiert erhalten (Gründe:...) (n = ...)
Follow-up
(Nach-) Beobachtung unvollständig (Gründe:...) (n = ...)
Behandlung / Intervention abgebrochen (Gründe:...) (n = ...)
(Nach-) Beobachtung unvollständig (Gründe:...) (n = ...)
Behandlung / Intervention abgebrochen (Gründe:...) (n = ...)
Datenanalyse
Daten analysiert (n = ...)
• Von Datenanalyse ausgeschlossen (Gründe:...) (n = ...)
Daten analysiert (n = ...)
• Von Datenanalyse ausgeschlossen (Gründe:...) (n = ...)

3.2 Randomisierungsverfahren

Hinter einem Randomisierungsverfahren verbirgt sich die Art und Weise, wie die Randomisierung, also die zufällige Verteilung der Patienten auf die Therapiegruppen durchgeführt wird. Es gibt eine Reihe unterschiedlicher Gütekriterien, die die Randomisierungsverfahren nach Möglichkeit erfüllen sollten (siehe Abschnitt 3.2.1). Da nicht alle Kriterien gleichzeitig optimal erfüllt werden können (zum Beispiel weil sie sich zum Teil widersprechen), wurden in den letzten Jahrzehnten viele unterschiedliche Randomisierungsverfahren vorgeschlagen. Dabei werden unterschiedliche Wege beschritten, um die Kosten für die erforderlichen Kompromisse klein zu halten. Die Güte der einzelnen Randomisierungsverfahren ist nicht sofort ersichtlich. Daher wurde in [PKZ04] ein Überblick über die wichtigsten Verfahren gegeben und es wurde untersucht, aufgrund welcher positiven Eigenschaften die Verfahren in das Programm mitaufgenommen werden sollten.
Der Vollständigkeit halber sollen diese Verfahren in dieser Arbeit noch einmal erläutert werden. Um das Ganze kurz zu halten, wird hier auf die dort aufgeführten Beispiele zu den einzelnen Verfahren weitestgehend verzichtet. Nur dort, wo der mathematische Hintergrund relativ komplex ist, soll das Verständnis auch hier durch Beispiele erleichtert werden. Zunächst werden hier aber die oben erwähnten Gütekriterien erläutert, da sie eine Grundlage für die anschließende Betrachtung der Randomisierungsverfahren bilden. Da inzwischen alle Verfahren in RITA implementiert wurden, konnten zusätzliche Erfahrungen gesammelt werden, die in die Betrachtung der Randomisierungsverfahren mit einfließen sollen.

3.2.1 Gütekriterien für Randomisierungsverfahren

Um unterschiedliche Randomisierungsverfahren miteinander vergleichen zu können, müssen geeignete Gütekriterien definiert werden. Das heißt, es werden Merkmale gesucht, die in beinahe allen betrachteten Randomisierungsverfahren zu finden sind. Die wichtigsten, grundlegenden Merkmale wurden bereits in [PKZ04] herausgearbeitet. Der Vollständigkeit halber sollen diese Merkmale an dieser Stelle noch einmal aufgeführt und erläutert werden. Die Kriterien wurden komplett überarbeitet und an vielen Stellen um wichtige Punkte erweitert.
Im Anschluß werden diese Gütekriterien durch einige neue Kriterien ergänzt, die den darauf folgenden Vergleich der Verfahren in Abschnitt 3.2.3 vervollständigen.

Unvorhersagbarkeit

Allgemein bedeutet Randomisierung, daß jeder Studienteilnehmer mit einer festen Wahrscheinlichkeit einer der Therapiegruppen zugeteilt wird, wobei die Wahrscheinlichkeit häufig für jede Therapiegruppe gleich ist. Bei zwei Therapiegruppen könnte das beispielsweise dadurch erreicht werden, daß für jeden neuen Patienten dieselbe Münze geworfen wird. Damit ist das Ergebnis der Randomisierung weder für den Patienten noch für den Studienleiter vorhersagbar.
Das Ziel eines jeden Randomisierungsverfahrens ist es, die Patienten zufällig auf die verschiedenen Therapiegruppen zu verteilen; nur so wird die methodische Voraussetzung für eine korrekte Bewertung von Diagnostik, Therapie und Prävention erfüllt [KUN02]. Mit Ausnahme der Vollständigen Randomisierung schränken aber alle Verfahren den Zufall ein, um eine bessere Balance (siehe Balanceverhalten) zu erzwingen. Dabei muß gewährleistet werden, daß das Randomisierungsergebnis nicht vorhergesagt werden kann.

Balanceverhalten

Bevor auf das Kriterium des *Balanceverhaltens* eingegangen wird, soll der später in diesem Zusammenhang häufig genannte Begriff der *absoluten Differenz* erläutert werde. Mit der absoluten Differenz (kurz: AD) ist der Absolutbetrag der Differenz zwischen den Umfängen der größten und der kleinsten Therapiegruppe gemeint. Seien beispielsweise drei Therapiegruppen mit den Umfängen 15, 12, 17 gegeben. Dann lautet die absolute Differenz 5, denn $|12 - 17| = 5$.
Ein anderer gleichbedeutender Ausdruck für die absolute Differenz ist der Begriff *Balancemangel*. Ein großer Balancemangel ist äquivalent zu einer großen absoluten Differenz.

Balancierung bedeutet, die Umfänge der verschiedenen Therapiegruppen anzugleichen. Das Balanceverhalten eines Randomisierungsverfahrens beschreibt also, wie gut das Verfahren dieses Angleichen beherrscht. Bei einigen Randomisierungsverfahren kann das Balanceverhalten durch die Wahl von Parametern gesteuert werden, damit die Therapiegruppenumfänge am Ende der Randomisierung bzw. zum gewünschten Zeitpunkt den Anforderungen gerecht werden. Dies kann von entscheidender Bedeutung sein, um Festlegungen im Studienplan[3] einzuhalten. Beispielsweise könnte der Studienplan

[3] Siehe Abschnitt 3.1.1

vorsehen, daß die absolute Differenz der Therapiegruppenumfänge einen bestimmten Wert nicht überschreiten darf.
Das Balanceverhalten eines Randomisierungsverfahrens ist besonders bedeutsam bei Studien mit geringen Patientenzahlen (vgl. [CPM98]), da hier Unterschiede in den Gruppengrößen stärker ins Gewicht fallen und größere Einbußen in der Teststärke hingenommen werden müssen als bei großen Stichproben.
Die Einschränkung des Zufalls als Kompromißlösung wird teilweise kritisch gesehen. Insbesondere die weit verbreitete Anwendung von Blockverfahren mit fest gewählter Blocklänge wird kritisiert, da innerhalb der Randomisierungsphase unter bestimmten Umständen Zuweisungen exakt vorhergesagt werden können und somit eine zufällige Zuweisung des Studienteilnehmers auf eine Therapiegruppe nicht mehr vorhanden ist [SG02b].
Dieser Fall kann beispielsweise auftreten, wenn bei zwei Gruppen (Prüf- und Standardtherapie, P und S) eine Blocklänge von B = 4 vorgesehen ist. Angenommen, dreimaliges Randomisieren habe die Gruppen P S P ergeben. Der nächste Patient würde in diesem Fall automatisch der Standardtherapie zugeordnet werden. Noch extremer wäre die Einschränkung, wenn zweimaliges Randomisieren das Ergebnis P P ergeben hätte; nun würden sogar die nächsten beiden Patienten mit Sicherheit der Standardtherapie zugeteilt werden.
Es existieren verschiedene Lösungsvorschläge, die die Möglichkeit ausschließen, daß beispielsweise der Studienleiter innerhalb der Randomisierungsphase einzelne Randomisierungsschritte mit sehr hoher (teilweise hundertprozentiger) Wahrscheinlichkeit vorhersagen kann. Nur noch vollständig zu randomisieren, ist der radikalste Weg, da er das Balanceverhalten völlig außer acht läßt. Geeigneter erscheint es, Verfahren zu wählen, die keine exakte Vorhersagbarkeit ermöglichen, und bei der Anwendung von Block-Verfahren nur mit langen Blöcken und aus einer vorgegebenen Blocklängenmenge zufällig ausgewählten Blocklängen (sogenannten variablen Blocklängen) zu arbeiten.

Ermöglichung unterschiedlicher Therapiegruppenumfänge

In bestimmten Studien kann es von Bedeutung sein, unterschiedliche Therapiegruppenumfänge zu erhalten. So ist es in manchen Studien leichter, Probanden von einer Studienteilnahme zu überzeugen, wenn ihre Chance, in den Prüfarm zu gelangen, größer als 1:1 ist (vgl. z. B. [KRA92]). Auch bei hohen Kosten für eine spezifische Prüftherapie kann es sinnvoll sein, einen Probanden mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 50% der preiswerteren Therapie zuzuordnen. Grundsätzlich setzt dies voraus, daß das Randomisierungsverfahren die Einschränkung des Zufalls beherrscht und das diese Einschränkung geeignet modifiziert werden kann, ohne das Wesen des Randomisie-

rungsverfahrens zu zerstören. Ein Beispiel für ein Verfahren, für das das offensichtlich nicht gilt, ist die Vollständige Randomisierung.

Berücksichtigung prognostischer Faktoren

In der ICH E9 (1998) wird empfohlen, in multizentrischen Studien nach Zentren[4] stratifiziert zu randomisieren. Es wird dort ebenfalls darauf hingewiesen, daß in vielen Fällen die Berücksichtigung prognostischer Faktoren von Bedeutung ist, um eine Balancierung innerhalb dieser Faktoren zu erhalten (vgl. [SBB+99]). In multizentrischen Studien ist dabei häufig eine frühzeitige Balancierung innerhalb jedes Zentrums wichtig, damit zum Beispiel ein vorzeitiges Ausscheiden einer Klinik aus der Studie nicht die Gesamtbalance sowie die Balance in den verschiedenen Strata beeinflußt.
Einige Randomisierungsverfahren ermöglichen innerhalb des Randomisierungsprozesses den Einschluß einer Reihe von bekannten Faktoren. Diese Verfahren werden als stratifiziert bezeichnet, weil dabei sämtliche Ausprägungsstufen dieser prognostischen Faktoren zu Strata kombiniert werden. Wenn beispielsweise in einer bizentrischen Studie auch das Geschlecht berücksichtigt werden soll, erhält man die vier Strata männlich in Zentrum_1, weiblich in Zentrum_1, männlich in Zentrum_2 und weiblich in Zentrum_2.
Der Begriff *stratifiziert* wird aber häufig auch für Verfahren verwendet, bei denen die prognostischen Faktoren beziehungsweise ihre Ausprägungsstufen einzeln betrachtet werden, ohne das Strata gebildet werden. Im letzteren Fall werden keine Wechselwirkungen zwischen den Faktoren brücksichtigt. Ein weiterer wesentlicher Unterschied in diesen beiden Ansätzen wird erst deutlich, wenn man das Kriterium des Balanceverhaltens dahingehend erweitert, daß man nicht nur die Gesamtbalance betrachtet (wie sie oben erläutert wurde), sondern auch das Balanceverhalten innerhalb der Strata und innerhalb der Ausprägungsstufen der prognostischen Faktoren.
Um noch einmal auf das Beispiel des vorzeitigen Ausscheidens einer Klinik aus der Studie zurückzukommen: Hier könnte es wichtig sein, daß die Balance innerhalb der Ausprägungsstufen des Faktors *Zentrum* besonders gut ist. Seien beispielsweise die Zentren *Universitätsklinikum Lübeck* und *Klinikum Neustadt/Holstein* gegeben. Wenn nun das *Klinikum Neustadt/Holstein* aus irgendeinem Grund ausscheidet, dann sollte das Zentrum *Universitätsklinikum Lübeck* für sich alleine möglicherweise auch gut ausbalanciert sein, um zum Beispiel dem Studienplan genüge zu tun.
Ein auf die Bildung von Strata spezialisiertes Randomisierungsverfahren, be-

[4] Zentren können zum Beispiel Arztpraxen, Kliniken oder verschiedene Ärzte in einem Krankenhaus sein.

rücksichtigt unter Umständen die Balancierung innerhalb der einzelnen Ausprägungsstufen nicht ausreichend. Andersherum kann auch die Balancierung innerhalb der Strata stärker gewichtet sein.

Handhabung

Alle Verfahren erfordern die Auswahl eines Zufallszahlengenerators, eines Seeds oder, falls keiner vorhanden ist, eines Generators für den Seed. Außerdem müssen die Bezeichnungen der Therapiegruppen und damit auch die Therapiegruppenanzahl festgelegt werden.
Bei einigen Randomisierungsverfahren müssen darüber hinaus nur wenige weitere Vorgaben gemacht werden, zum Beispiel die Bestimmung der p-Werte oder gegebenenfalls die Definition von Strata. Andere Verfahren hingegen sind aufgrund ihrer Anzahl an Parametern oder ihrer Komplexität schwierig zu handhaben und erfordern deshalb auch im Programm eine ausführliche Hilfe, die den Benutzer unterstützt.

Auswertungsmöglichkeiten

Zur Auswertung von Studien, bei denen die Randomisierung mit verschiedenen Verfahren durchgeführt wurde, bedarf es unterschiedlicher statistischer Methoden. Teilweise gibt es bei den Auswertungsmethoden deutliche Komplexitätsunterschiede. Dadurch kann ein Randomisierungsverfahren trotz seiner ansonsten guten Eigenschaften an Attraktivität verlieren.
Desweiteren stehen für einige Randomisierungsverfahren möglicherweise nur ungeeignete Methoden zur Auswertung zur Verfügung. Das heißt, es ist unter Umständen nicht bekannt, wie das Verfahren optimal ausgewertet werden kann.
Ein dritter Aspekt, der dieses Gütekriterium betrifft, ist die Frage, ob die entsprechenden Auswertungsmethoden in gängigen Statistikprogrammen wie zum Beispiel *SAS* (http://www.sas.com), *SPSS* (http://www.spss.com) oder *Statistica* (http://www.statsoft.de) enthalten sind.

3.2.2 Eine Auswahl von Randomisierungsverfahren

Für die Implementierung wurde eine Reihe stratifizierter und unstratifizierter Randomisierungsverfahren ausgewählt. Dabei wurden einerseits in der Praxis häufig eingesetzte und daher allgemein bekannte Randomisierungsverfahren einbezogen. Andererseits wurden auch Verfahren aufgenommen, die möglicherweise wegen der nicht vorhandenen Implementierung weniger verbreitet sind, aber dennoch aufgrund guter Eigenschaften viel versprechend sind.

Vollständige Randomisierung

Das Verfahren der Vollständigen Randomisierung arbeitet für zwei Gruppen nach folgendem Prinzip [BH57]: In jedem Randomisierungsschritt wird, unabhängig von den vorangegangenen Randomisierungsschritten, immer dieselbe, exakt ausbalancierte Münze geworfen. Je nachdem, ob Kopf oder Zahl oben liegt, wird der Patient der einen oder anderen Behandlungsgruppe zugewiesen. Dementsprechend ist die Zuordnung auf eine der Therapiegruppen für jeden Patienten gleich wahrscheinlich und nicht vorhersagbar. Bei beliebig gewählter Anzahl an Therapiegruppen ist die Wahrscheinlichkeit, in eine der Gruppen randomisiert zu werden, in jedem Schritt ebenfalls für jede Gruppe gleich.

Das Verfahren der Vollständigen Randomisierung hat ein unkontrollierbares Balanceverhalten mit möglicherweise großen absoluten Differenzen zwischen den Therapiegruppenumfängen am Ende einer Randomisierung, wobei große Differenzen mit größeren Fallzahlen unwahrscheinlich werden [LAC88a]. Wenn mindestens 200 Patienten eingeschlossen werden, sind dementsprechend nur geringe Auswirkungen auf die Teststärke der Studie zu erwarten [LAC88b]. Dadurch daß das Verfahren rein zufällig randomisiert, bietet es natürlich den Vorteil, daß die Unvorhersagbarkeit der einzelnen Randomisierungsschritte bestmöglich gewährleistet ist [KB85]. Daher wird es insbesondere für nicht verblindete (offene) Studien mit großen Fallzahlen empfohlen [SG02b]. Da kein Einfluß auf die Balance genommen wird, können bestimmte unterschiedliche Therapiegruppenumfänge nicht ermöglicht werden.
Die Verwendung dieses Verfahrens innerhalb von Strata wirkt sich mit Sicherheit nachteilig auf das Balanceverhalten aus, da die Randomisierung dann innerhalb von (zum Teil vielen kleinen) Teilmengen der Gesamtpatientenmenge erfolgt und sich das Balanceverhalten für niedrige Patientenzahlen bei dem Verfahren der Vollständigen Randomisierung verschlechtert. Als Vorteil bleibt festzuhalten, daß das Verfahren sehr einfach zu handhaben ist, da es keine Pa-

rameter benötigt. Es ist Spezialfall oder Bestandteil vieler Randomisierungsverfahren.
Die Auswertung von Studien, die vollständig randomisiert wurden, erfolgt über vollständig randomisierte Versuchspläne. Diese Methode ist einfach und in allen gängigen Statistikprogrammen implementiert.

Biased Coin Design BCD(p) von Efron (1971)

Das Biased Coin Design funktioniert für zwei Gruppen wie folgt [FRA98]: Vor jedem Randomisierungsschritt werden die aktuellen Umfänge beider Therapiegruppen miteinander verglichen. Sind die Umfänge gleich, wird vollständig randomisiert. Ansonsten wird die Wahrscheinlichkeit, in die kleinere Gruppe randomisiert zu werden, auf den Wert p gesetzt. Dabei muß die Wahrscheinlichkeit p vorab so gewählt werden, daß sie größer oder gleich der Wahrscheinlichkeit ist, in die andere Gruppe randomisiert zu werden, also $p \geq \frac{1}{2}$. Für den Fall $p = \frac{1}{2}$ entspricht das Biased Coin Design der Vollständigen Randomisierung. Für $L \geq 2$ Therapiegruppen wird p durch einen Vektor $(p_1, p_2, ..., p_L)$ von Zuweisungswahrscheinlichkeiten ersetzt mit $p_1 \geq p_2 \geq ... \geq p_L$ und $\sum_{i=1}^{L} p_i = 1$. Bei ungleichen Therapiegruppenumfängen entspricht die Wahrscheinlichkeit, in die kleinste Gruppe randomisiert zu werden, dann p_1, in die zweitkleinste p_2 und so weiter.

Das Biased Coin Design hat abhängig vom gewählten p-Wert ein sehr gutes Balanceverhalten und ist in der Praxis einfach zu handhaben. Am p-Wert kann der Studienleiter unmittelbar ablesen, mit welcher Wahrscheinlichkeit der nächste Patient in die Therapiegruppe mit dem kleinsten Umfang randomisiert wird. Um die Unvorhersagbarkeit nicht zu gefährden, sollte der p-Wert daher nicht zu nahe bei Eins gewählt werden; für zwei Therapiegruppen empfiehlt Efron [EFR71] $p = \frac{2}{3}$. Das Verfahren kann leicht dahingehend angepaßt werden, daß unterschiedliche Therapiegruppenumfänge erreicht werden. Prognostische Faktoren werden in diesem Verfahren nicht speziell berücksichtigt, es ist aber die Verwendung des Verfahrens innerhalb von Strata denkbar.
Die Handhabung ist sehr einfach, da keine speziellen Kenntnisse zur Wahl der Parameter erforderlich sind (wenn $p \geq \frac{2}{3}$ gewählt wird, sind sehr gute Ergebnisse zu erwarten).
Die statistische Auswertung erfolgt beim Biased Coin Design in der Regel wie beim Verfahren der Vollständigen Randomisierung. Wie der Literatur zu entnehmen ist, haben sich keine speziellen Auswertungsmethoden durchgesetzt.

Urnenmodell UD(w, α, β) von Wei (1978)

Das Urnenmodell arbeitet mit drei zu Beginn festzulegenden Parametern. Für jede Therapiegruppe liegen anfänglich w Kugeln in der Urne, die entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit markiert sind. Nach der zufälligen Entnahme einer Kugel und Zuweisung des Patienten zur entsprechenden Therapiegruppe wird die Kugel zurückgelegt, und α Kugeln derselben Gruppe werden der Urne hinzugefügt. Weiterhin werden für die übrigen Gruppen jeweils $\beta \geq \alpha$ Kugeln in die Urne gelegt. Für die Randomisierung des nächsten Patienten wird wieder eine Kugel zufällig entnommen und weiter wie oben beschrieben verfahren.

Die Wahl der Parameter w, α und β erweist sich in der Praxis als recht schwierig, da die optimalen Parameter stark variieren können, zum Beispiel abhängig von der Patientenzahl. Eine Möglichkeit wäre beispielsweise w=1, α=1 und β=10. Bei kleineren Patientenzahlen erreicht das Urnenmodell eine gute Balance; bei großen Fallzahlen hingegen verhält es sich ähnlich der Vollständigen Randomisierung [WL88]. Dementsprechend ist dann das Balanceverhalten relativ schlecht, trotz guter Reaktion auf unterschiedliche absolute Differenzen. Die p-Werte werden bei diesem Verfahren nach jedem Randomisierungsschritt neu berechnet, und es ist deshalb kaum möglich, die Wahrscheinlichkeit vorherzusagen, auf die verschiedenen Gruppen randomisiert zu werden. Die Unvorhersagbarkeit ist demnach gewährleistet. Im Gegensatz zum Biased Coin Design, mit dem sich leicht unterschiedliche Therapiegruppenumfänge erzielen lassen, ist dies mit dem Urnenmodell nicht ohne weiteres möglich.
Es existieren verschiedene Ansätze, die dieses Verfahren auch innerhalb von Strata nutzbar machen. Allerdings konnten keine Untersuchungsergebnisse aufgetan werden, die einen Rückschluß auf das Balanceverhalten im stratifizierten Fall zulassen.
Da die Wahl der Parameter genaue Kenntnisse erfordert, erweist sich die Handhabung im Vergleich zu anderen Verfahren als komplizierter.
Für die statistische Auswertung des Urnenmodells wurden Permutationstests vorgeschlagen (siehe zum Beispiel [WL88]). Diese haben sich aber nicht durchgesetzt. Möglicherweise deshalb, weil Permutationstest für das Urnenmodell nicht in der gängigen Standardsoftware verfügbar sind [SG02b]. Die Auswertung erfolgt daher wie beim Verfahren der Vollständigen Randomisierung.

Permutierte Blockrandomisierung PBR(B) - ohne Strata

Verfahren, die die Zuweisung der Studienteilnehmer zu den verschiedenen Therapiegruppen innerhalb von Blöcken durchführen, werden Blockverfahren genannt [ML88, ZEL74]. Die Blocklänge B kann variabel oder fest gewählt werden und muß ein Vielfaches der Anzahl der Therapiegruppen sein. Gängige Blocklängen bei zwei Therapiegruppen sind zum Beispiel B = 4, 6 oder 8. Zu Beginn wird innerhalb des ersten Blocks randomisiert. Ist der Block voll, wird ein neuer Block verwendet und so weiter. Gefüllte Blöcke sind immer ausbalanciert, das heißt die absolute Differenz ist Null.
Das Verfahren der Permutierten Blockrandomisierung arbeitet grundsätzlich wie zuvor beschrieben, das heißt die Zuweisung der Patienten auf die verschiedenen Therapiegruppen erfolgt innerhalb von Blöcken der Länge B, wobei gefüllte Blöcke immer ausbalanciert sind (das heißt die absolute Differenz ist Null).
Soll ein neuer Patient auf eine Therapiegruppe randomisiert werden, betrachtet das Verfahren nur den aktuellen Block und überprüft, ob eine exakte Balance auch nach einer zufälligen Zuweisung noch möglich wäre. Ist das der Fall, wird die Wahrscheinlichkeit P_P (analog P_S), in die Gruppe P (analog S) randomisiert zu werden, für L Therapiegruppen wie folgt berechnet:

$$P_P = \frac{b - n_P}{B - n} \tag{3.1}$$

Hierbei ist $b = \frac{B}{L}$ der maximale Umfang einer Gruppe in einem Block und muß ganzzahlig sein, n_P die Anzahl der Patienten, die bereits im aktuellen Block in die Gruppe P randomisiert wurden, und n die Anzahl der Patienten, die bereits insgesamt im aktuellen Block randomisiert wurden. Die Wahrscheinlichkeit wird ihren Umfängen umgekehrt entsprechend gesetzt, das heißt die Wahrscheinlichkeit, in eine kleine Gruppe randomisiert zu werden, ist größer, in eine größere Gruppe randomisiert zu werden, kleiner. Alternativ kann auch, solange die Balance noch möglich ist, vollständig randomisiert werden. Ansonsten erfolgt eine automatische Zuweisung, die eine exakte Balance des Blocks garantiert.

Das Verfahren der Permutierten Blockrandomisierung hat ein sehr gutes Balanceverhalten mit einer maximalen absoluten Differenz von $\frac{B}{L}$, wenn innerhalb des Blocks eine Gruppe vollständig gefüllt ist, während eine andere Gruppe keinen einzigen Patienten enthält. Dem oft kritisierten Nachteil, daß bei bekannter fester Blocklänge die nächsten Zuordnungen zu den Therapiegruppen unter Umständen vorhergesagt werden können, da innerhalb von gefüllten Blöcken Balance erzwungen wird, kann durch den Einsatz variabler Blocklängen und das Verschweigen der tatsächlich gewählten variablen

Blocklängen im Studienprotokoll abgeholfen werden. Geplante unterschiedliche Therapiegruppenumfänge sind nach Anpassung des Verfahrens möglich. Die Wahl der Blocklängen erfordert genaue Kenntnisse und muß in der Programmhilfe besonders berücksichtigt werden. Generell gilt, daß eine Blocklänge von zwei Patienten nur bei einer vollständigen Maskierung gewählt werden sollte [LMW88], bei nicht verblindeten Behandlern werden Blocklängen von mindestens B = 6 empfohlen [SG02a].
Die statistische Auswertung des Verfahrens der Permutierten Blockrandomisierung sollte die Blockbildung berücksichtigen, falls sich die Patientencharakteristiken über die Zeit verändern [LMW88]. Die Analyse kann mit vollständig randomisierten Blockplänen erfolgen. Diese Methode ist relativ einfach, vorausgesetzt der zugrunde liegende Datensatz ist vollständig und es liegen keine fehlerhaften Zuordnungen der Patienten zu den Therapiegruppen vor. Dann wäre eine korrekte Auswertung deutlich komplizierter.

Beispiel Permutierte Blockrandomisierung

Seien zwei Therapiegruppen P und S gegeben und die Blocklänge B = 4. Der erste Patient im ersten oder einem beliebigen neuen Block sei zufällig auf die Gruppe S randomisiert worden. Die Wahrscheinlichkeit, daß der nächste Patient in die Gruppe P randomisiert wird, berechnet sich nach Formel 3.1 wie folgt: $P_P = \frac{2-0}{4-1} = \frac{2}{3}$

Erweiterung: PBR(B) mit variablen Blocklängen

1. Es wird eine Reihe von Blocklängen festgelegt, die Verwendung finden dürfen (zum Beispiel 4, 6 und 8)

2. Es wird eine der Blocklängen zufällig ausgewählt.

3. Es wird innerhalb dieses Blocks randomisiert, bis er vollständig gefüllt ist.

4. Falls fertig, Stop; sonst weiter mit 2.

Permutierte Blockrandomisierung innerhalb von Strata

Beim Verfahren der Permutierten Blockrandomisierung innerhalb von Strata werden zu Beginn der Randomisierung, wie in Abschnitt 3.2.1 auf Seite 46 beschrieben, Strata gebildet, und dann wird innerhalb dieser nach dem Verfahren der Permutierten Blockrandomisierung randomisiert [ZEL74].

Innerhalb von Strata ist das Balanceverhalten der Permutierten Blockrandomisierung nicht mehr so gut, da es in diesem Fall in jedem Stratum einen letzten Block gibt, der die absolute Differenz mitbestimmt. So beträgt die maximale absolute Differenz für L Therapiegruppen bei k Strata $k \cdot \frac{B}{L}$. Dieser Umstand läßt erkennen, daß die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten größerer Differenzen zwischen den Stichprobenumfängen insgesamt zunimmt, wenn die Blocklängen ungünstig gewählt wurden und viele Strata vorliegen. Das Verfahren erfüllt die übrigen Gütekriterien im gleichen Umfang wie das Verfahren der Permutierten Blockrandomisierung ohne Strata.

Minimierung von Taves (1974) und Pocock und Simon (1975)

Das Verfahren der Minimierung kombiniert die einzelnen prognostischen Faktoren nicht zu Strata sondern betrachtet sie separat. Vor jedem Randomisierungsschritt errechnet das Verfahren für jede mögliche Verteilung des nächsten Schritts den Mangel an Balance zwischen den Therapiegruppen, wobei nur die für den aktuellen Patienten zutreffenden Ausprägungsstufen der prognostischen Faktoren in die Berechnung mit einbezogen werden.
In der der ursprünglich von Taves [TAV74] vorgeschlagenen Methode werden für alle Gruppen die Umfänge in den zutreffenden Ausprägungsstufen aufsummiert und es erfolgt eine automatische Zuteilung in die Gruppe mit der kleinsten Umfangssumme (vgl. [SMRC02]). In der allgemeineren Form von Pocock und Simon [PS75] werden probeweise alle möglichen Therapiegruppen-Zuweisungen durchgeführt. Es wird jeweils im ersten Schritt für alle zutreffenden Ausprägungen (zum Beispiel für die prognostischen Faktoren Geschlecht und Zentrum mit den Ausprägungsstufen weiblich und Lübeck) der Mangel an Balance errechnet, das heißt die absolute Differenz innerhalb der Ausprägungsstufe. Im zweiten Schritt wird durch deren Summation der Gesamtmangel berechnet, der auftreten würde, falls diese Therapiegruppenzuweisung erfolgen würde. Diese beiden Schritte werden für alle Gruppen probeweise durchgeführt. Ist der Gesamtmangel an Balance in den Therapiegruppen unterschiedlich, so werden die Gesamtmängel aller Zuweisungsmöglichkeiten der Größe nach geordnet und ergeben so die Reihenfolge der Wahrscheinlichkeiten, auf eine bestimmte Therapiegruppe randomisiert zu werden. Für $L \geq 2$ Therapiegruppen werden diese Wahrscheinlichkeiten $p_1, p_2, \ldots, p_L$ zu Beginn der Randomisierung festgelegt, wobei $p_1 \geq p_2 \geq \ldots \geq p_L$ und $\sum_{i=1}^{L} p_i = 1$ gelten muß. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit ist höher, in eine Therapiegruppe mit geringerem Balancemangel-Wert randomisiert zu werden. Ist der Gesamtmangel an Balance in den Therapiegruppen gleich, dann wird vollständig randomisiert.

Bei der Methode von Pocock und Simon ist die Wahl des Parameters p schwierig. Wird $p = 1$ gewählt, dann hat das Verfahren der Minimierung insbesondere für sechs oder mehr prognostische Faktoren ein sehr gutes Balanceverhalten [KUN02]. Die Unvorhersagbarkeit ist bei der Methode von Pocock und Simon aber nur gewährleistet, wenn $p < 1$ gewählt wird; bei der Methode von Taves ebenfalls, wenn man das Verfahren dahingehend modifiziert, daß die automatische Zuweisung (mit $p = 1$) durch eine wahrscheinlichkeitsbedingte Zuweisung (mit $p < 1$) ersetzt wird.
Das Verfahren der Minimierung kann geplante unterschiedliche Therapiegruppenumfänge nach einigen Anpassungen erfüllen. Prognostische Faktoren werden in die Randomisierung miteinbezogen, Wechselwirkungen zwischen ihnen bleiben aber unberücksichtigt. Die Handhabung ist in der ursprünglichen Version von Taves einfach, da außer den prognostischen Faktoren keine weiteren Parameter benötigt werden. Aufgrund dessen ist dieses Verfahren in der Praxis besonders häufig eingesetzt worden.
Für die statistische Auswertung bei Einsatz des Vefahrens der Minimierung haben sich bisher keine speziellen Methoden durchgesetzt. Theoretisch sind Permutationstests denkbar. Sie sind aber in der Praxis umständlich und die Ergebnisse unterscheiden sich nur geringfügig von den Ergebnissen einer einfachen Standardauswertung.

Beispiel Minimierung

Seien die Faktoren *Zentrum* mit zwei Ausprägungen (z_1, z_2) und *Geschlecht* (m, w) sowie zwei Therapiegruppen P und S gegeben. Die Wahrscheinlichkeiten, auf eine bestimmte Therapiegruppe randomisiert zu werden, seien mit $p_1 = \frac{2}{3}$ und $p_2 = \frac{1}{3}$ festgelegt. Das Verfahren der Minimierung betrachtet nun vor jedem Randomisierungsschritt den Faktor *Zentrum* mit seinen Ausprägungsstufen z_1, z_2 und den Faktor *Geschlecht* mit den Ausprägungsstufen m, w, und zwar jeweils unter Verwendung der in Abbildung 3.3 zu sehenden (2×2)-Matrizen. In jedem Matrixfeld befindet sich die Anzahl der Patienten, die mit der in der ersten Spalte bezeichneten Ausprägungsstufe des Faktors *Zentrum* beziehungsweise *Geschlecht* in die Therapiegruppe P beziehungsweise S randomisiert wurden. Es seien bisher 20 Patienten wie folgt randomisiert worden (Abbildung 3.3, oben). Es sei nun der nächste Patient, der randomisiert werden soll, männlich und aus z_2. Es wird für den nächsten Schritt dann der Mangel an Balance bestimmt, der sich bei der Zuordnung auf P (Abbildung 3.3, Mitte) und S (Abbildung 3.3, unten) ergibt. Der Gesamtbalancemangel bei einer Zuweisung auf Therapiegruppe P würde also $(0 + 1) = 1$ betragen, bei einer Zuweisung auf Therapiegruppe S $(2 + 3) = 5$. Da $1 < 5$, erhält die Therapiegruppe P die Wahrscheinlichkeit $p_1 = \frac{2}{3}$ und die Therapiegruppe S die Wahrscheinlichkeit $p_2 = \frac{1}{3}$.

nach 20. Randomisierung:				
Gruppe	Faktor Zentrum		Faktor Geschlecht	
	z_1	z_2	m	w
P	4	5	4	5
S	5	6	6	5
21. Randomisierung auf P:				
Gruppe	Faktor Zentrum		Faktor Geschlecht	
	z_1	z_2	m	w
P	4	6	5	5
S	5	6	6	5
Balancemangel		0	1	
21. Randomisierung auf S:				
Gruppe	Faktor Zentrum		Faktor Geschlecht	
	z_1	z_2	m	w
P	4	5	4	5
S	5	7	7	5
Balancemangel		2	3	

Abbildung 3.3: Beispiel Minmierung, Quelle: [PKZ04]

Self Adjusting Design von Nordle und Brantmark (1977)

Das Verfahren des Self Adjusting Designs [NB77] arbeitet nach einer modifizierten Idee des Verfahrens der Minimierung. Dabei wird im ersten Schritt eine Stratifizierungsmatrix aufgebaut, deren Spalten aus den prognostischen Faktoren gebildet werden, die bezüglich ihrer Wertigkeit als wichtiger eingeschätzt werden. Die Zeilen der Matrix werden aus den restlichen prognostischen Faktoren gebildet.
Ein Randomisierungsschritt besteht aus fünf möglichen Einzelschritten. Erfolgt in einem dieser Schritte eine Zuweisung auf eine Therapiegruppe, werden die übrigen Schritte nicht mehr berücksichtigt. In den ersten drei Schritten wird jeweils die absolute Differenz der Umfänge der Therapiegruppen in der den aktuellen Werten der prognostischen Faktoren entsprechenden Zelle (1. Schritt), Spalte (2. Schritt) oder Zeile (3. Schritt) geprüft. Im vierten Schritt wird die absolute Differenz der Umfänge der Therapiegruppen insgesamt geprüft. Falls die absolute Differenz in einem der Schritte von Null verschieden ist, erfolgt eine automatische Zuweisung auf die kleinste Therapiegruppe. Sonst geht es mit dem nächsten Schritt weiter. Im fünften und letzten möglichen Schritt erfolgt die Zuweisung mittels der Vollständigen Randomisierung.

Das Self Adjusting Design hat ein sehr gutes Balanceverhalten, insbesondere für weniger als sechs prognostische Faktoren. Für sechs oder mehr prognostische Faktoren und größere Patientenzahlen wird es etwas schwächer [KUN02]. Eine zufällige Zuteilung zu den Therapiegruppen wird in den ersten vier Verfahrensschritten durch das zufällige Eintreffen der Patienten gewährleistet [NB77]. Da in diesen Fällen nicht streng randomisiert wird, ist, vorausgesetzt die Matrixinhalte sind bekannt, die Unvorhersagbarkeit unter Umständen nicht mehr gewährleistet. Dem kann durch eine leichte Modifizierung abgeholfen werden: Die mit 100% vorgesehene Zuweisung in einem der ersten vier Schritte ist durch eine geringere Wahrscheinlichkeit zu ersetzen, beispielsweise 95%. Dann muß allerdings eine Verschlechterung des Balanceverhaltens in Kauf genommen werden, die Unvorhersagbarkeit ist dann aber in einem akzeptablen Maße gewährleistet. Auch die Eigenschaft der Vorabbestimmung unterschiedlicher Therapiegruppenumfänge kann das Verfahren nach einigen Anpassungen erfüllen. Zwischen den Stratifizierungsfaktoren werden Wechselwirkungen teilweise berücksichtigt [KUN02]. Die Handhabung ist in der ursprünglichen Version (ohne Modifizierung) einfach, da außer den prognostischen Faktoren keine weiteren Parameter benötigt werden. Laut Nordle und Brantmark ist bei Benutzung des Self Adjusting Designs keine besondere statistische Auswertungstechnik nötig; geeignete Methoden zum Vergleich zweier Gruppen können zur Auswertung verwendet werden [NB77].

Beispiel Self-Adjusting-Randomisierung

Gegeben seien die Therapiegruppen P und S und der wichtigere prognostische Faktor Zentrum mit den Ausprägungsstufen z_1 und z_2 sowie der weniger wichtige prognostische Faktor Geschlecht mit den Ausprägungsstufen m und w. Es ergibt sich nun die in Tabelle 3.1 dargestellte Randomisierungsmatrix, in deren Zellen c_{ij} sich die jeweiligen Umfänge n_{ijP} und n_{ijS} der Therapiegruppen P und S befinden, wobei $i, j \in \{1, 2\}$.
Solange noch kein Patient randomisiert wurde, sind alle Umfänge gleich Null (Tabelle 3.2, links). Der erste zu randomisierende Patient sei weiblich und komme aus Zentrum z_1. Da die absolute Differenz innerhalb der Zelle c_{21}, der ersten Spalte, der zweiten Zeile und der gesamten Matrix gleich Null ist und dementsprechend keiner der ersten vier Schritte der Self-Adjusting-Randomisierung zu einer Zuweisung auf eine Gruppe führt, wird vollständig randomisiert. Das Ergebnis soll in diesem Beispiel S lauten. Dann ergibt sich die Matrix aus Tabelle 3.2, Mitte. Wäre der nächste Patient männlich und aus Zentrum z_1, dann käme es aufgrund der Unbalance in der ersten Spalte zu einer Zuweisung auf Gruppe P und die Matrix sähe wie in Tabelle 3.2, rechts, aus.

Tabelle 3.1: Notation zur Self-Adjusting-Randomisierung

Geschlecht	Zentrum	
	z_1	z_2
m	$c_{11} = (n_{11P},\ n_{11S})$	$c_{12} = (n_{12P},\ n_{12S})$
w	$c_{21} = (n_{21P},\ n_{21S})$	$c_{22} = (n_{22P},\ n_{22S})$

n_{ijP} (n_{ijS}) = Anzahl der Patienten, die innerhalb der Zelle c_{ij} in die Gruppe P (Gruppe S) randomisiert wurden.

Geschlecht	vor Random.		nach 1. Random.		nach 2. Random.	
	Zentrum		Zentrum		Zentrum	
	z_1	z_2	z_1	z_2	z_1	z_2
m	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	(1,0)	(0,0)
w	(0,0)	(0,0)	(0,1)	(0,0)	(0,1)	(0,0)

Tabelle 3.2: Beispiel zur Self-Adjusting-Randomisierung

3.2.3 Vergleich der Randomisierungsverfahren

In Tabelle 3.3 sollen die Eigenschaften, die Ausstattungsmerkmale und einige Kriterien des Praxiseinsatzes der Randomisierungsverfahren so dargestellt werden, daß dem Leser ein einfacher Vergleich ermöglicht wird. Es sei an dieser Stelle der Hinweis gegeben, daß besonders in der letzten Zeile in Bezug auf Balanceverhalten, Unvorhersagbarkeit und Handhabung bereits Ergebnisse berücksichtigt werden, die erst im Laufe der vorliegenden Arbeit konzipiert werden.

RITA Benutzerhandbuch. Copyright © 2004–2006 A. Ziegler & I.R. König

Verfahren	Eigenschaften				Ausstattung		Praxiseinsatz	
	Balanceverhalten			Unvorhersagbarkeit	Ermöglichung verschiedener Gruppenumfänge	Berücksichtigung prognostischer Faktoren	Handhabung	Statistische Auswertung
	Gesamt	Faktor	Strata					
Vollständige Randomisierung	–			sehr gut	nein	nein (**)	sehr einfach	einfach
Biased Coin Design	++			akzeptabel	ja	nein (**)	einfach	einfach (***)
Urnenmodell	–			gut	nein	nein (**)	komplizierter, da optimale Parameter unklar	einfach (***)
Permutierte Blockrandomisierung PBR(B)	++			schlecht bei festen Blocklängen, gut bei variablen Blocklängen	ja, aber mögliche Verhältnisse abhängig von der Blocklänge	nein	einfach	komplizierter
PBR(B) innerhalb von Strata	–	–	+/++	s.o.	s.o.	ja	einfach	komplizierter
Minimierung von Taves	+	+	–	schlecht	ja	ja	einfach	einfach (***)
Minimierung von Pocock und Simon	+	+	–	gut	ja	ja	etwas komplizierter	einfach (***)
Self Adjusting Design	++	+/++	++	schlecht	ja	ja	einfach	einfach (***)
Modifiziertes Self Adjusting Design	+(*)	+(*)	+(*)	akzeptabel	ja	ja	etwas komplizierter	einfach (***)

Zum Balanceverhalten: ++ sehr gut, + gut, – schlecht (*) für Parameter $p > 0.95$, sonst schlecht. (**) ist theoretisch möglich, wurde in RITA aber nicht implementiert. (***) es wird aufgrund mangelnden besseren Wissens oder fehlender Software auf einfache Methoden zurückgegriffen, die möglicherweise nicht besonders gut geeignet sind.

Tabelle 3.3: Eigenschaften, Ausstattung und Praxiseinsatz der Randomisierungsverfahren

3.2.4 Konsequenzen für die Auswertung

Bei der statistischen Versuchsplanung wird im Allgemeinen wie folgt vorgegangen:

1. Zielsetzung
2. Planung
3. Durchführung
4. Auswertung (Analyse)

Im letzten Teil der statistischen Auswertung sollte das bei der Durchführung verwendete Randomisierungsverfahren berücksichtigt werden, da sich die Verfahren in der Auswertung häufig unterscheiden. Es ist also notwendig, mit Blick auf die Zielsetzung, bereits in der Planungsphase zu beachten, wie das bevorzugte Randomisierungsverfahren ausgewertet werden kann und wie komplex die Auswertung unter Umständen ist. Im folgenden soll eine Reihe gängiger Analysemethoden vorgestellt werden. Es werden jeweils die Vor- und Nachteile erläutert und es wird versucht, den Bezug zu den in RITA implementierten Randomisierungsverfahren herzustellen.

Vollständig randomisierte Versuchspläne

Der vollständig randomisierte Versuchsplan entspricht der Vollständigen Randomisierung. Es wird nur ein Faktor mit beliebig vielen Ausprägungsstufen betrachtet. Bei kontrollierten randomisierten klinischen Studien betrachtet man in der Regel den Faktor *Therapie* mit den Faktorstufen (Ausprägungen) *Prüftherapie* und *Standardtherapie*. Beziehungsweise bei $L \geq 2$ Therapiegruppen gäbe es die Faktorstufen $Therapie_1$, $Therapie_2$, $\ldots$, $Therapie_L$, wobei mindestens eine der Therapien eine Vergleichstherapie (zum Beispiel Standardtherapie) wäre. Die Patienten können den verschiedenen Therapiegruppen völlig uneingeschränkt zugeordnet werden. Voraussetzung dafür ist allerdings, daß kein Störfaktor durch Blockbildung auszuschalten ist, denn nicht berücksichtigte Störfaktoren werden mit einer höheren Fehlervarianz bestraft.
Folgende Vorteile sind für vollständig randomisierte Versuchspläne festzuhalten:

- Sie sind sehr flexibel, da universell anwendbar auf alle Anzahlen an Be-

handlungen, Replikationen und so weiter.

- Die statistische Auswertung ist einfach.
- Fehlende Daten sind für die Analyse unproblematisch.
- Die Anzahl der Freiheitsgrade ist maximal.

Dagegen sprechen folgende Nachteile:

- Die Threapiegruppen sind inhomogen, wodurch sich die Genauigkeit verringert.
- Da keine Störfaktoren berücksichtigt werden, ist die Fehlervarianz höher.

Obwohl der vollständig randomisierte Versuchsplan für das Verfahren der Vollständigen Randomiiserung prädestiniert ist, wird er häufig auch für Verfahren wie das Biased Coin Design BCD(p) von Efron und das Urnenmodell UD(w, α, β) von Wei eingesetzt.

Randomisierte vollständige Blockpläne

Randomisierte vollständige Blockpläne sind spezielle Versuchspläne zur Ausschaltung von Störgrößen (vgl. [RGN92]). Als Block wird zum Beispiel eine relativ homogene Gruppe von Patienten bezeichnet. Die Randomisierung ist auf die einzelnen Blöcke beschränkt, daß heißt, es wird innerhalb der Blöcke randomisiert. In jedem Block tritt jede Therapie *genau einmal* auf (der Block ist vollständig). Insgesamt entspricht dies dem Verfahren der Permutierten Blockrandomisierung PBR(B). Folgende Vorteile sind für die vollständigen Blockpläne zu nennen:

1. Es wird eine Quelle für Variation in den Versuchsergebnissen ausgeschaltet. Dadurch wird der Versuchsfehler reduziert.
2. Vollständige Blockpläne sind flexibel, da jede Zahl von Behandlungen mit jeder Zahl von Blöcken kombiniert werden kann.
3. Die statistischen Analyse ist einfach.
4. Man erhält zusätzliche Informationen über den Blockfaktor.

Die Nachteile vollständiger Blockpläne lauten wie folgt:

1. Fehlende Daten oder fehlerhafte Zuordnungen der Patienten zu den Therapiegruppen komplizieren die Analyse.

2. Bei vollständigen Blockplänen muß ein Verlust an Freiheitsgraden in Kauf genommen werden.

3. Es wird nur ein Blockfaktor berücksichtigt.

2^k-Versuchspläne

Wenn man sich über die gegenseitige Abhängigkeit der Faktoren im unklaren ist, kann man auf 2^k-Versuchspläne zurückgreifen. Diese geben alle möglichen Zusammenhänge wieder, indem sie k Faktoren auf jeweils zwei Niveus miteinander kombinieren. Das ergibt 2^k Faktorkombinationen.

Beispiel 2^2*-Versuchsplan*

Gegeben seien die zwei Faktoren *Zentrum* mit den Ausprägungsstufen *Lübeck*, *Hamburg* und *Geschlecht* mit den Ausprägungsstufen *m*, *w*. Die Faktorkombinationen sehen dann wie folgt aus.

Kombination	
Lübeck	m
Lübeck	w
Hamburg	m
Hamburg	w

Dies entspricht der Bildung von Strata.

Da die Zahl der Versuche mit der Anzahl der Faktoren exponentiell ansteigt, beschränkt man sich im allgemeinen auf $k \leq 5$ Faktoren. Die Auswertung kann durch Lösung eines linearen inhomogenen Gleichungssystems vorgenommen werden [SCH02b]. Folgende Vorteile sind für 2^k-Versuchspläne zu beziffern:

- Es werden alle möglichen Zusammenhänge zwischen den Faktoren wiedergegeben.

- Es können vollständige Blockpläne gebildet werden.

Folgende Nachteile sind festzuhalten:

- Mit der Anzahl der Faktoren steigt die Zahl der Versuche exponentiell an.

- Die statistische Analyse ist komplizierter.

Abschließend bleibt festzuhalten, daß für die meisten Randomisierungsverfahren akzeptable Methoden zur statistischen Analyse zur Verfügung stehen. Der Bedarf an alternativen Vorschlägen zur statistischen Auswertung ist für viele Verfahren aber noch nicht gedeckt.

3.3 Zufallszahlengenerator

Alle Randomisierungsverfahren benötigen einen Zufallszahlengenerator. Ob die einzelnen Verfahren ihren Zweck erfüllen, also beispielsweise dazu beitragen, Verzerrungen zu vermeiden, hängt letztendlich auch von der Güte des verwendeten Zufallszahlengenerators ab. Ideal wäre es, für jeden zu randomisierenden Patienten, eine echte Zufallszahl zu generieren. Das ist mit einem Computer ohne spezielle Zusatzhardware beziehungsweise mit einem Computerprogramm aber nicht möglich. Es können mit einem Programm nur Pseudozufallszahlen generiert werden, die beispielsweise auf der aktuellen Systemzeit (gemessen in Millisekunden) basieren. Eine einfache Pseudozufallszahl mit einem Wert zwischen 0 und 9 ließe sich zum Beispiel wie folgt berechnen:

$$n_{rand} = \frac{t}{6000}, \quad t = \textit{aktuelle Sekunden der Systemuhr in Millisekunden}$$

Das diese Art, Pseudozufallszahlen zu generieren denkbar schlecht ist, wird zum Beispiel deutlich, wenn man in einem Computerprogramm mit einer Schleife 10 Zahlen hintereinander generiert. Aufgrund der nahezu konstanten Arbeitsgeschwindigkeit des Rechners, haben die Zahlen dann nämlich immer den gleichen Abstand zur Vorgängerzahl. Beispielsweise könnte das Ergebnis dann 7, 7, 8, 8, 9, 9, 1, 1, 2, 2 lauten.
Daher benutzt man stattdessen zur Generierung von Pseudozufallszahlen mathematisch ausgefeilte Algorithmen. Diese benötigen lediglich einen zufälligen Startwert, der auch Seed genannt wird. Mit Hilfe des Seeds wird dann die erste Zufallszahl generiert. Diese wird darauf als neuer Seed für die nächste Zufallszahl verwendet und so weiter. So ist es möglich, anhand des Seeds alle Zufallszahlen, die für die Randomisierung einer klinischen Studie generiert wurden, zu rekonstruieren, was für die geforderte Reproduzierbarkeit des gesamten Randomisierungsprozesses notwendig ist (vgl. [PKZ04]).

Es ist zwar nicht möglich, mit einem herkömmlichen Computer echte Zufallszahlen zu generieren. Man kann echte Zufallszahlen aber über das Internet beziehen. Zum Beispiel werden unter http://www.fourmilab.ch/hotbits echte Zufallszahlen in das Internet eingespeist, die mit Hilfe der Messung radioaktiven Zerfalls erzeugt werden. Die Zeitpunkte, an denen eine radioaktive Quelle zerfällt, sind komplett unvorhersagbar und damit echt zufällig.
Unter http://www.random.org besteht die Möglichkeit, echte Zufallszahlen zu beziehen, die durch die Aufnahme von atmosphärischem Rauschen erzeugt werden. Hintergrund dieser Idee ist die Tatsache, daß atmosphärisches Rauschen (auch weißes Rauschen genannt) ein rein zufälliges Störsignal ist (vgl. zum Beispiel [LÜK99]). Auf http://www.random.org wird die Generierung

der Zufallszahlen in etwa wie folgt beschrieben: Ein Radiogerät wird auf eine Frequenz eingestellt, auf der kein Radiosender sendet. Das Ausgangssignal wird an den Mikrofoneingang eines Computers angeschlossen und mit einem Programm in eine Folge von Zufallszahlen umgewandelt.
Um die einwandfreie Reproduzierbarkeit des gesamten Randomisierungsprozesses zu gewährleisten, ist allerdings davon abzuraten, alle Zufallszahlen über eine der beiden oben genannten Internetadressen zu beziehen. Gegen den Einsatz echter Zufallszahlen für den Seed spricht dagegen nichts. Im Gegenteil: Es ist sogar empfehlenswert, für den Seed echte Zufallszahlen über das Internet zu beziehen, da ansonsten eine Pseudozufallszahl als Seed benutzt werden muß, die ja bekanntlich nicht so gute Eigenschaften hat (siehe Beispiel oben).

Für RITA wurden zwei Zufallszahlengeneratoren ausgewählt, auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

Mersenne Twister (MT19937)

Mersenne Twister (MT19937) ist einer der zur Zeit besten uniformen Pseudozufallszahlengeneratoren [MN98]. Er zeichnet sich durch die folgenden positiven Eigenschaften aus:

- MT19937 kann bis zu 32 Bit große Pseudozufallszahlen generieren.
- MT19937 besteht den DieHard Test [MAR85], einen anerkannten und verbreiteten Test für Pseudozufallszahlengeneratoren.
- MT19937 hat eine extrem große Periode von $2^{19937} - 1$.
- MT19937 benötigt lediglich 624 Worte Platz im Arbeitsspeicher.
- MT19937 ist vergleichsweise schnell (siehe Tabelle 3.4).

ID	KOMBO	KISS	ran_array	rand	taus88	TT800	MT19937
cpu-time (sec.)	11.14	9.24	23.23	9.64	7.95	9.97	10.18
working area (words)	4	5	1000	1	3	25	624
period	$\approx 2^{61}$	$\approx 2^{127}$	$\approx 2^{129}$	$\approx 2^{31}$	$\approx 2^{88}$	$2^{800} - 1$	$2^{19937} - 1$

Tabelle 3.4: Vergleich von MT19937 mit anderen Generatoren, Quelle: [MN98]

Drand48

Drand48 ist ein uniformer Pseudo-Zufallszahlengenerator, der dem Generator *rand* in Abbildung 3.4 entspricht. Er ist durch folgende Eigenschaften charakterisiert:

- Drand48 ist vergleichsweise schnell (siehe zum Beispiel Abbildung 3.4).
- Drand48 hat einen hohen Verbreitungs- und Bekanntheitsgrad. So ist der Generator beispielsweise auf jedem Unix-Rechner als ANSI C Funktion *drand48()* zu finden. In der Java-Klassensammlung findet man Drand48 im Package *java.util* unter dem Namen *Random*.
- Drand48 liefert lediglich Pseudozufallszahlen mittlerer Qualität.

Abbildungsverzeichnis

1.1 Beispiel für eine Hierarchie der Evidenz [PA99] 6

2.1 Menu-Struktur von RITA 10
2.2 Screenshot von RITA: Beispiel themenorientierte Hilfe 12
2.3 Screenshot von RITA: Beispiel Parametereingabe 13
2.4 Ausgangspunkt einer Beispielrandomisierung 15
2.5 Schritt ① einer Beispielrandomisierung 16
2.6 Schritt ② einer Beispielrandomisierung 17
2.7 Schritt ③ einer Beispielrandomisierung 18
2.8 Schritt ④ einer Beispielrandomisierung 19
2.9 Schritt ⑤ einer Beispielrandomisierung 20
2.10 Beispiel für einen Ergebnisausdruck 21
2.11 Simulation zu einer Simulationenreihe hinzufügen 22
2.12 Beispiel simul-Datei 24
2.13 Simulationsdatei öffnen (Schritt 1) 25
2.14 Simulationsdatei öffnen (Schritt 2) 25
2.15 Simulation starten 25
2.16 Simulationsergebnisse 25
2.17 Beispiel einer Simulationsergebnis-Datei 26
2.18 Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ① 28
2.19 Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ② 29
2.20 Beispiel für eine Ergebnisüberprüfung ③ 29
2.21 RITA Optionen 31
2.22 RITA Optionen 34

3.1 RCT Publikations-Checkliste 41
3.2 RCT Probanden Ein-/Ausschluß-Flußdiagramm 42
3.3 Beispiel Minmierung 55

Tabellenverzeichnis

1.1 Evidenzlevel für Therapiestudien 6

2.1 Simulatorkonfiguration: Nummern der Randomisierungsverfahren 25

3.1 Notation zur Self-Adjusting-Randomisierung 57
3.2 Beispiel zur Self-Adjusting-Randomisierung 57
3.3 Eigenschaften, Ausstattung und Praxiseinsatz der Randomisierungsverfahren 59
3.4 Vergleich von MT19937 mit anderen Generatoren 65

B.1 SOP I: Vollständige Randomisierung 78
B.2 SOP II: Biased Coin Design BCD(p) von Efron 79
B.3 SOP III: Urnenmodell UD(w, α, β) von WEI 80
B.4 SOP IV: Permutierte Blockrandomisierung PBR(B) 81
B.5 SOP V: PBR(B) innerhalb von Strata 82
B.6 Fortsetzung SOP V: PBR(B) innerhalb von Strata 83
B.7 SOP VI: Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark) 84
B.8 Fortsetzung SOP VI: Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark) 85
B.9 SOP VII: Minimierung von POCOCK und SIMON 86
B.10 Fortsetzung SOP VII: Minimierung von POCOCK und SIMON 87
B.11 SOP VIII: Minimierung von TAVES 88
B.12 Fortsetzung SOP VIII: Minimierung von TAVES 89

 Copyright © 2004–2006 A. Ziegler & I.R. König

Literaturverzeichnis

[BDH+96] H. BENDER, R. DIETRICH, H. HAMBLOCH, O. HENNING, K.-H. MENGES, and D. SPINGAT. Apv-richtlinie „computergestützte systeme“ basierend auf dem annex 11 zum eu-gmp-leitfaden. 1996.

[BEN01] R. BENDER. Statistische Grundlagen: Studienplanung (Vorlesungsskript). 2001.

[BH57] D. BLACKWELL and J. HODGES. Design for the control of selection bias. *Ann Math Stat*, 28:449–460, 1957.

[BSMM99] I. N. BRONSTEIN, K. A. SEMENDJAJEW, G. MUSIOL, and H. MÜHLIG. *Taschenbuch der Mathematik*. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main, 1999.

[CPM96] CPMP/ICH/135/95. Guideline for good clinical practice. Guideline, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Human Medicines Evaluation Unit, http://www.eudra.org/humandocs/humans/ich.htm, 1996.

[CPM98] CPMP/ICH/363/96. Guideline for good clinical practice. Principles, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Human Medicines Evaluation Unit, http://www.eudra.org/humandocs/humans/ich.htm, 1998.

[EFR71] B. EFRON. Forcing a sequential experiment to be balanced. *Biometrika*, 58:403–417, 1971.

[FRA98] J. W. FRANE. A method of biased coin randomization, its implementation, and its validation. *Drug Inf J*, 32:423–432, 1998.

[KB85] L. A. KALISH and C. B BEGG. Treatment allocation methods in clinical trials: a review. *Stat Med*, 4:129–44, 1985.

[KRA92] M. KRACHT. *Randomisierung. In: Adam J (ed) Statistisches Knowhow in der medizinischen Forschung*. Ullstein Mosby GmbH, Berlin, 1992.

[KRE03] U. KRENGEL. *Einführung in die Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik*. Vieweg, Wiesbaden, 2003.

[KUN02] G. KUNDT. *Randomisierungsverfahren für kontrollierte klinische Studien. Eine Analyse ihres Balanceverhaltens und ihr Einfluß auf die Auswertung klinischer Studien mittels Permutationstests*. Shaker Verlag, Aachen, 2002.

[LAC88a] J. M. LACHIN. Properties of simple randomization in clinical trials. *Control Clin Trials*, 9:312–26, 1988.

[LAC88b] J. M. LACHIN. Statistical properties of randomization in clinical trials. *Control Clin Trials*, 9:289–311, 1988.

[LEH04] W. LEHMACHER. *Methodik klinischer Studien*. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln, Köln, 2004.

[LEV98] LEVELS OF EVIDENCE, CENTER OF EVIDENCE-BASED MEDICINE, OXFORD. http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html. 1998.

[LÜK99] H. D. LÜKE. *Signalübertragung - Grundlagen der digitalen und analogen Nachrichtenübertragungssysteme, 7. Auflage*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999.

[LMW88] J. M. LACHIN, J. P. MATTS, and L. J. WEI. Randomization in clinical trials: conclusions and recommendations. *Control Clin Trials*, 9:365–74, 1988.

[LMZB02] T. M. LEHMANN and E. MEYER ZU BEXTEN. *Handbuch der Medizinischen Informatik*. Hanser Verlag, München Wien, 2002.

[MAR85] G. MARSAGLIA. A current view of random numbers. *Computer Science and Statiscs, Proceedings of the Sixteenth Symposium on The Interface*, pages 3–10, 1985.

[ML88] J. P. MATTS and J. M. LACHIN. Properties of permuted-block randomization in clinical trials. *Control Clin Trials*, 9:327–44, 1988.

[MN98] M. MATSUMOTO and T. NISHIMURA. Mersenne Twister: A 623-dimensionally equidistributed uniform pseudorandom number generator. *ACM Trans. on Modeling and Computer Simulation*, 8:3–30, 1998.

[MSA01] D. MOHER, K. F. SCHULZ, and D. G. ALTMAN. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med*, 134:657–662, 2001.

[NB77] O. NORDLE and B. BRANTMARK. A self-adjusting randomization plan for allocation of patients into two treatment groups. *Clin Pharmacol Ther*, 22:825–830, 1977.

[PA99] M. PERLET and G. ANTES. *Evidenz-basierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag*. MMV Medizin Verlag, München, 1999.

[PKZ04] F. PAHLKE, I. R. KÖNIG, and A. ZIEGLER. Randomization In Treatment Arms (RITA): Ein Randomisierungs-Programm für klinische Studien. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, 35:1–22, 2004.

[PS75] S. J. POCOCK and R. SIMON. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics*, 31:103–115, 1975.

[RGN92] D. RASCH, V. GUIARD, and G. NÜRNBEG. *Statistische Versuchsplanung: Einführung in die Methoden und Anwendung des Dialogsystems CADEMO*. Fischer, 1992.

[SBB+99] H. SCHÄFER, J. BERGER, K.-E. BIEBLER, U. FELDMANN, E. GREISER, K.-H. JÖCKEL, J. MICHAELIS, A. NEISS, H. H. RASPE, B.-P. ROBRA, M. SCHUMACHER, H.-J. TRAMPISCH, N. VICTOR, and J. WINDELER. Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien. *Inform Biom Epidemiol Med Biol*, 30:141–54, 1999.

[SCH02a] C SCHMID. Statistische versuchsmethodik, ascii-textfragmente zu wahrscheinlichkeitstheorie und statistik, kapitel sv6, http://www.uni-ulm.de/čschmid/oldstat/sv6_2.htm. 2002.

[SCH02b] C SCHMID. Vollfaktorielle versuchspläne 2**n, ascii-textfragmente zu wahrscheinlichkeitstheorie und statistik, kapitel sv2, http://www.uni-ulm.de/c̃schmid/oldstat/sv6_2.htm. 2002.

[SG02a] K. F. SCHULZ and D. A. GRIMES. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet*, 359:515–9, 2002.

[SG02b] K. F. SCHULZ and D. A. GRIMES. Unequal group sizes in randomised trials: guarding against guessing. *Lancet*, 359:966–70, 2002.

[SMRC02] N. W. SCOTT, G. C. MCPHERSON, C. R. RAMSAY, and M. K. CAMPBELL. The method of minimization for allocation to clinical trials: a review. *Controlled Clinical Trials*, 23:662–674, 2002.

[SRBR96] D. L. SACKETT, W. ROSENBERG, HAYNES R. B., and W. S. RICHARDSON. Evidence-based medicine - what it is and hat it isn't. *British Medical Journal*, 312:71–72, 1996.

[TAV74] D. R. TAVES. Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clin Pharmacol Ther*, 15:443–53, 1974.

[WL88] L. J. WEI and J. M. LACHIN. Properties of the urn randomization in clinical trials. *Control Clin Trials*, 9:345–64, 1988.

[ZEL74] M. ZELEN. The randomization and stratification of patients to clinical trials. *J Chronic Dis*, 27:365–75, 1974.

A Die beiliegende CD

Inhalt der CD

- Benutzerhandbuch (PDF)
- Literatur (PDF)
- RITA Setup Programm für Windows®

B Standard Operating Procedures

In der APV-Richtlinie „Computergestützte Systeme“ basierend auf dem Annex 11 zum EU-GMP-Leitfaden [BDH+96] heißt es in Bezug auf das Lebenszyklusmodell: „Für alle Phasen und alle phasenübergreifenden Aktivitäten sollten Arbeitsvorschriften (SOPs) vorhanden sein, die die Aktivitäten in einem für Fachleute verständlichen und ausreichenden Detaillierungsgrad beschreiben.“ Daher wurden für die Validierung von RITA Standard-Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, kurz SOPs) erstellt, die eine Schritt-für-Schritt-Anleitung geben, mit deren Hilfe der Benutzer sicherstellen kann, daß RITA auf der eingesetzten Plattform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.

Mit Hilfe dieser SOPs wurde RITA auf unterschiedlichen Platformen erfolgreich getestet. So führten beispielsweise Testrandomisierungen, die strikt nach diesen Standard-Arbeitsanweisungen auf unterschiedlichen Rechnersystemen durchgeführt wurden, unter

- Microsoft® Windows® 98 SE
- Microsoft® Windows® XP Professional
- SuSE LINUX Professional 8.2

zu identischen Ergebnissen.

SOP I: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Vollständige Randomisierung* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Vollständige Randomisierung*. **3.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **4.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **5.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *2069326741* ein und drücken Sie den ✔-Button. **6.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **7.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **9.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **10.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **11.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *50* ein. **12.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **13.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **14.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Tabellen I und II. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle I	Person 01: B Person 02: B Person 03: A Person 04: A Person 05: B
Tabelle II	Person 40: B Person 41: A Person 42: A Person 43: A Person 44: B Person 45: A Person 46: A Person 47: B Person 48: A Person 49: B

Tabelle B.1: SOP I: Vollständige Randomisierung

SOP II: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Biased Coin Design BCD(p) von Efron* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Biased Coin Design BCD(p) von Efron*. **3.** Geben Sie bei *Parameter p* den Wert *2/3* ein. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *1302365110* ein und drücken Sie den ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **12.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *50* ein. **13.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **14.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **15.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Tabellen I und II. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle I	Person 01: A Person 02: A Person 03: B Person 04: A Person 05: B
Tabelle II	Person 40: A Person 41: B Person 42: B Person 43: A Person 44: A Person 45: B Person 46: B Person 47: A Person 48: B Person 49: A

Tabelle B.2: SOP II: Biased Coin Design BCD(p) von Efron

SOP III: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Urnenmodell UD(w, α, β) von WEI* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Urnenmodell UD(w, α, β) von WEI*. **3.** Geben Sie bei *Parameter w* den Wert *1* ein, bei *Parameter a* den Wert *1* und bei *Parameter b* den Wert *10*. Drücken Sie dann den zugehörigen ✔-Button. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *-1397160699* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **12.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *50* ein. **13.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **14.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **15.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Tabellen I und II. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle I	Person 01: B Person 02: A Person 03: A Person 04: B Person 05: B
Tabelle II	Person 40: B Person 41: A Person 42: A Person 43: A Person 44: B Person 45: B Person 46: B Person 47: A Person 48: B Person 49: A

Tabelle B.3: SOP III: Urnenmodell UD(w, α, β) von WEI

SOP IV: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Permutierte Blockrandomisierung PBR(B)* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Permutierte Blockrandomisierung PBR(B)*. **3.** Geben Sie bei *Parameter B* den Wert *4; 6* ein. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *-272911855* ein und drücken Sie den ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **12.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *50* ein. **13.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **14.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **15.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit den Tabellen I und II. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle I	Person 01: A Person 02: B Person 03: B Person 04: A Person 05: A
Tabelle II	Person 40: B Person 41: A Person 42: B Person 43: B Person 44: A Person 45: B Person 46: A Person 47: B Person 48: B Person 49: A

Tabelle B.4: SOP IV: Permutierte Blockrandomisierung PBR(B)

SOP V: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *PBR(B) innerhalb von Strata* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *PBR(B) innerhalb von Strata*. **3.** Geben Sie bei *Parameter B* den Wert *4; 6* ein. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *845981007* ein und drücken Sie den ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ③ *Strata*. **12.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Zentrum* ein. **13.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *3*. **14.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *z1* ein, bei *Ausprägung 2* den Namen *z2* und bei *Ausprägung 3* den Namen *z3*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **15.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Geschlecht* ein. **16.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *2*. **17.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *m* ein bei *Ausprägung 2* den Namen *w*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **18.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **19.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **20.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *1* ein. **21.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **22.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **23.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **24.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button.

Tabelle B.5: SOP V: PBR(B) innerhalb von Strata

Fortsetzung SOP V	
	25. Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **26.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **27.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **28.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **29.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **30.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **31.** Drücken Sie **5 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **32.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **33.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **34.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **35.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **36.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit der Tabelle. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle	Person 01: A [Zentrum: z1, Geschlecht: w] Person 02: B [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 03: A [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 04: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 05: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 06: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 07: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 08: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 09: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 10: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w]

Tabelle B.6: Fortsetzung SOP V: PBR(B) innerhalb von Strata

SOP VI: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)*. **3.** Geben Sie bei *Parameter p_element, p_spalte, p_zeile und p_matrix* jeweils den Wert *1* ein. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *898412784* ein und drücken Sie den ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ③ *Strata*. **12.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Zentrum* ein. **13.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *3*. **14.** Markieren Sie bei *Gruppe 1 (Spalte)* den Punkt *Wichtigere Gruppe*. **15.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *z1* ein, bei *Ausprägung 2* den Namen *z2* und bei *Ausprägung 3* den Namen *z3*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **16.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Geschlecht* ein. **17.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *2*. **18.** Markieren Sie bei *Gruppe 2 (Zeile)* den Punkt *Weniger wichtige Gruppe*. **19.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *m* ein bei *Ausprägung 2* den Namen *w*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **20.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **21.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **22.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *1* ein. **23.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **24.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*.

Tabelle B.7: SOP VI: Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)

Fortsetzung SOP VI	
	25. Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **26.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button. **27.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **28.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **29.** Drücken Sie **3 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **31.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **32.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **33.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **37.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **34.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **35.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **36.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **27.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **28.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **29.** Drücken Sie **3 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **38.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit der Tabelle. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle	Person 01: A [Zentrum: z3, Geschlecht: m] Person 02: B [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 03: A [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 04: B [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 05: A [Zentrum: z1, Geschlecht: w] Person 06: B [Zentrum: z1, Geschlecht: w] Person 07: B [Zentrum: z3, Geschlecht: m] Person 08: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 09: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 10: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w]

Tabelle B.8: Fortsetzung SOP VI: Self Adjusting Design (Nordle/Brantmark)

SOP VII: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Minimierung von POCOCK und SIMON* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Minimierung von POCOCK und SIMON*. **3.** Geben Sie bei *Parameter p* den Wert *1* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *-701909489* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ③ *Strata*. **12.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Zentrum* ein. **13.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *3*. **14.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *z1* ein, bei *Ausprägung 2* den Namen *z2* und bei *Ausprägung 3* den Namen *z3*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **15.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Geschlecht* ein. **16.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *2*. **17.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *m* ein bei *Ausprägung 2* den Namen *w*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **18.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **19.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **20.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *1* ein. **21.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **22.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **23.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **24.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button.

Tabelle B.9: SOP VII: Minimierung von POCOCK und SIMON

Fortsetzung SOP VII	
	25. Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **26.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **27.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **28.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **29.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **30.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **31.** Drücken Sie **4 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **32.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **33.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **34.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **35.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **36.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **37.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **38.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **39.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit der Tabelle. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle	Person 01: B [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 02: A [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 03: B [Zentrum: z2, Geschlecht: w] Person 04: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 05: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 06: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 07: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 08: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 09: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 10: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w]

Tabelle B.10: Fortsetzung SOP VII: Minimierung von POCOCK und SIMON

SOP VIII: Standard-Arbeitsanweisung zur Validierung von RITA	
Ziel der SOP	Sicherstellung, daß das Verfahren *Minimierung von TAVES* auf der eingesetzten Platform die vorgesehenen Ergebnisse liefert.
Anweisungen	**1.** Erstellen Sie eine neue Studie [Datei → Neue Studie]. Sie befinden sich anschließend im Eingabefeld ① *Parameter*. **2.** Wählen Sie das Randomisierungsverfahren *Minimierung von TAVES*. **3.** Geben Sie bei *Parameter p* den Wert *1* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **4.** Wählen Sie den Zufallszahlengenerator *Mersenne Twister*. **5.** Wählen Sie Seed *Vorhanden*. **6.** Geben Sie in das Eingabefeld den Seed *1250553785* ein und drücken Sie den zugehörigen ✔-Button. **7.** Wählen Sie ② *Therapiegruppen*. **8.** Geben Sie bei *Gruppe 1* den Namen *A* ein. **9.** Geben Sie bei *Gruppe 2* den Namen *B* ein. **10.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **11.** Wählen Sie ③ *Strata*. **12.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Zentrum* ein. **13.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *3*. **14.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *z1* ein, bei *Ausprägung 2* den Namen *z2* und bei *Ausprägung 3* den Namen *z3*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **15.** Geben Sie bei *Prognostischer Faktor* den Namen *Geschlecht* ein. **16.** Wählen Sie als *Anzahl Ausprägungsstufen* die Zahl *2*. **17.** Geben Sie bei *Ausprägung 1* den Namen *m* ein bei *Ausprägung 2* den Namen *w*. Drücken Sie anschließend den *Hinzufügen*-Button. **18.** Drücken Sie den *Übernehmen*-Button. **19.** Wählen Sie ④ *Randomisierung*. **20.** Geben Sie bei *Anzahl Personen* die Zahl *1* ein. **21.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **22.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **23.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **24.** Es erscheint ein Hinweis-Fenster. Drücken Sie den *OK*-Button.

Tabelle B.11: SOP VIII: Minimierung von TAVES

Fortsetzung SOP VIII	
	25. Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **26.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **27.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **28.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z1*. **29.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **30.** Drücken Sie **4 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **31.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z2*. **32.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: m*. **33.** Drücken Sie **2 mal** hintereinander den *Randomisieren*-Button. **34.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Zentrum: z3*. **35.** Klicken Sie im Strata-Auswahlbereich auf *Geschlecht: w*. **36.** Drücken Sie den *Randomisieren*-Button. **37.** Drücken Sie erneut den *Randomisieren*-Button. **38.** Wählen Sie ⑤ *Ergebnisse*.
Überprüfung	Vergleichen Sie die Ergebnisse mit der Tabelle. Wenn die Werte übereinstimmen, wurde das Verfahren im Sinne der Zielsetzung verifiziert.
Tabelle	Person 01: B [Zentrum: z1, Geschlecht: w] Person 02: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 03: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 04: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 05: A [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 06: B [Zentrum: z1, Geschlecht: m] Person 07: A [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 08: B [Zentrum: z2, Geschlecht: m] Person 09: B [Zentrum: z3, Geschlecht: w] Person 10: A [Zentrum: z3, Geschlecht: w]

Tabelle B.12: Fortsetzung SOP VIII: Minimierung von TAVES

C Versions-History

Version 1.00 (01.11.2004)

- Veröffentlichung der validierten Version 1.0

Version 1.01 (23.12.2004)

- Neue Benutzerrechte wurden implementiert
- Das Ergebnis des letzten Randomisierungsschritts wird nun direkt im Randomisierungsfenster angezeigt
- Die Verschlüsselung (DES) der Log-Dateien wurde implementiert

Version 1.02 (19.01.2005)

- Startprobleme wurden behoben
- Die Hilfe wurde verbessert
- Die Lizensierung per Lizenzdatei wurde ermöglicht

Version 1.03 (02.02.2005)

- Ein Compilierfehler wurde behoben, der dazu führte, dass nicht randomisiert werden konnte

Version 1.04 (16.10.2005)

- Das absolute Nutzungsende der Testversion wurde aktualisiert

Version 1.05 (21.10.2005)

- Neuerung: Bei der Installation zukünftiger Versionen von RITA bleiben alle Log-Dateien, die persönlichen Einstellungen und die angelegten Benutzer automatisch erhalten

- Bei Benutzung des Windows XP Mehrbenutzermodus erhält jeder Benutzer ab dieser Version von RITA automatisch ein eigenes RITA-Konto, in dem alle Einstellungen, Dateien und Benutzer gespeichert werden

- Folgendes Problem wurde behoben: „Bei Anmeldung ohne Administratorrechte über eine Netzwerkdomäne funktioniert die Ergebnisausgabe von RITA nicht korrekt."

Version 1.1 (22.03.2006)

- Die Patienten-ID in der Ergebnisliste kann nun flexibel angepasst werden (Standard, Freitext-Kombination, Strata-basiert).

- Neue Benutzerrechte wurden implementiert: „Seed verbergen", „Rückgängig-Funktion deaktivieren"

- RITA wird in der Windows-Leiste am unteren Bildschirmrand nur noch einmal angezeigt, d.h. der Log-Bildschirm wird nicht mehr angezeigt.

- Die Meldung bei nachfolgend beschriebener Aktion wurde korrigiert: Beim Aufruf „Extras > Benutzer > Neuen Benutzer anlegen > Übernehmen" wird die Meldung „Benutzer wurde erfolgreich angelegt" ausgegeben. Bei Klick auf OK kommt die Meldung „Fehler: Der Benutzer konnte nicht angelegt werden!"

- Alle Personen erhalten bei ihrer Randomisierung einen Zeitstempel.

- Firefox und andere Browser funktionieren nun auch korrekt mit RITA.

- Kleinere kosmetische Verbesserungen.

Version 1.11 (23.03.2006)

- Die Eingabefelder für die Patienten-ID-Generierung wurden mit optionalen Check-Funktionen ausgestattet. So kann im Echtzeitbetrieb beispielsweise sichergestellt werden, dass die Felder auch wirklich ausgefüllt werden und dass die Einträge eindeutig sind

Version 1.12 (07.04.2006)

- Ein Selbsttest wurde in RITA integriert. Mit diesem Test werden automatisch alle Randomisierungsverfahren gemäß den SOPs I-VIII (siehe Diplomarbeit) auf korrekte Arbeitsweise überprüft. Jedesmal nachdem eine neue Version von RITA installiert wurde, wird der Benutzer aufgefordert, diesen Selbsttest zur Sicherheit durchzuführen.

- Ein Fehler beim Abspeichern der Patienten-ID wurde behoben. Der Fehler führte dazu, dass die Patienten-IDs nach dem Öffnen einer RITA-Datei nicht mehr korrekt wiederhergestellt wurden.

- Neue Benutzerrechte für die Patienten-ID-Generierung wurden ergänzt.